

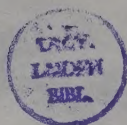
MALIGNE HISTIOZYTÖSE
VERSUCH DER DIAGNOSESICHERUNG MIT
IMMUNHISTOCHEMISCHEN METHODEN
AM PARAFFINSCHNITT UND ZUORDNUNG
KLINISCHER BEFUNDE

URSULA STOCKER

1987

Disbui. München

1987



Aus der III. Medizinischen Klinik
des Klinikums Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Wilmanns

M A L I G N E H I S T I O Z Y T O S E

VERSUCH DER DIAGNOSESICHERUNG MIT IMMUN-
HISTOCHEMISCHEN METHODEN AM PARAFFIN-
SCHNITT UND ZUORDNUNG KLINISCHER BEFUNDE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Stocker

aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Huhn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.11.1987

INHALT

MALIGNE HISTIOZYTÖSE

VERSUCH DER DIAGNOSESICHERUNG MIT IMMUN-
HISTOCHEMISCHEN METHODEN AM PARAFFIN-
SCHNITT UND ZUORDNUNG KLINISCHER BEFUNDE

	Seite
Einleitung	4
Material und Methode	10
Resultate	13
Diskussion	37
I. Sicherung der morphologischen Dia- gnose mit am Paraffinschnitt möglichen immunhistochemischen Methoden	
II. Durchführung eines histologischen Gradings	40
III. Histologisches Grading - klinisches Staging	42
IV. Differentialdiagnose	47
Zusammenfassung	58
Literatur	59

E I N L E I T U N G

ROBB-SMITH und SCOTT prägen 1939 den Begriff "Histiozytäre medulläre Retikuloze" bei vier eigenen und sechs Patienten aus der Literatur, die folgende Erstsymptomatik aufwiesen (77):

- Fieber
- Gewichtsverlust
- Lymphadenopathie
- Hepatosplenomegalie
- Ikterus
- Anämie
- Leukopenie

Die histiozytäre medulläre Retikuloze beginnt akut und zeichnet sich durch einen schnell fatalen Verlauf aus. Histologisch zeigt sich eine systemische Hyperplasie von atypischen Histiozyten, die Erythrozyten phagozytieren.

Der Terminus "Histiozytäre medulläre Retikuloze" gilt seither als Oberbegriff bzw. Synonym für aleukämische Retikuloze, histiozytäre Retikuloze, maligne leukämische Retikulohistiozytose, maligne Histiozytose und histiozytäre Leukämie (72), (93).

1966 führt RAPPAPORT die Bezeichnung "Maligne Histiozytose" als Synonym für "Histiozytäre medulläre Retikuloze" ein (72), charakterisiert durch die systemische, progressive und invasive Proliferation von morphologisch atypischen Histiozyten.

WARNKE und KIM (93) und BYRNE und RAPPAPORT (09) benennen später die morphologischen Kriterien für die Diagnose "Maligne Histiozytose" in Lymphknotenbiopsien.

CARBONE und MICHEAU (11) und RISDALL und SIBLEY (76) führen immunologische, zytochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen durch, um den Ursprung der Maligne-Histiozytose-Zellen aus dem mononukleären Phagozytensystem nachzuweisen.

Heute wird der histiozytäre Ursprung der Maligne-Histiozytose-Zellen kritisch eingeschränkt. Elektronenmikroskopisch werden die atypischen Histiozyten wie folgt beschrieben (08),(09),(10),(11),(12),(33),(53),(60),(72),(77),(87),(89),(91),(92),(93),(98): ein nierenförmiger oder eingebuchteter Kern mit dichtem peripherem Heterochromatin, ein Ribosomen-reiches Zytoplasma mit vielen Lysosomen, pinozytären Vesikeln und phagozytierten Blutzellen (v.a. Erythrozyten), die Zelloberfläche mit pseudopodien- oder mikrovilli-ähnlichen Vorwölbungen, Pleomorphie und zelluläre Atypien, häufige Mitosen, evtl. Erythrophagozytose, eine verdickte Kernmembran, aber keine LANGERHANS-Granula und keine kohäsiven interstitiellen Verbindungen.

Zytochemisch sind die Maligne-Histiozytose-Zellen durch folgende Parameter charakterisiert (08),(10),(19),(30),(32),(33),(34),(38),(43)(60),(62),(87),(91),(92): die positive Reaktion für unspezifische Esterase, Lysozym, saure Phosphatase, Alpha-1-Antichymotrypsin und Alpha-1-Antitrypsin; Peroxidase und Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase reagieren negativ.

Bei neueren Untersuchungen werden zudem verschiedene Differenzierungsgrade der Maligne-Histiozytose-Zellen beschrieben:

1.) Lichtmikroskopische Histologie und Elektronenmikroskopie:

(10),(32),(33):

- Blastenähnliche atypische Histiozyten zeigen rundliche oder nierenförmige Kerne, die oft tief eingeschnürt sind, ein diffus verteiltes Chromatin, große kompakte Nukleoli und kleine Flächen mit dichtem Nukleoplasma. Im basophilen Zytoplasma sieht man häufig Vakuolen, wenige Mitochondrien, viele Polyribosomen, kurze Zonen von rauhem endoplasmatischem Retikulum, kleine Vesikel, fibrilläre Strukturen, Gruppen kleiner Granula und häufige Mitosen. Oft kommen auch multinukleäre Riesenzellen und verdickte Kernmembranen vor.
- Gut differenzierte atypische Histiozyten sind große, oft unregelmäßig begrenzte Zellen und verfügen über polymorphe, häufig gelappte

Kerne, oft mit Kerntaschen, ein stark verdichtetes Nukleoplasma und prominente Nukleolen. Im Zytoplasma finden sich viele kleine azurophile Granula, Vakuolen, Vesikel, phagozytiertes Material, evtl. kleine Fibrillenbündel, eine Vielzahl von Zellorganellen, mehrere kurze Lamellen von rauhem endoplasmatischen Retikulum, jedoch keine Desmosomen und keine LANGERHANS-Granula und eine bis mehrere GOLGI-Zonen. Das Zytoplasma ist in Zellgrenznähe evtl. frei von Organellen.

Aus diesen histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen läßt sich folgern, daß erstens keine Zwischenstufen oder Übergangsformen zwischen Histiozyten und Monozyten-Promonozyten vorhanden sind, wie bei der Zellreifung normaler Histiozyten, und daß zweitens die blastenähnlichen Zellen Vorstufen oder Entdifferenzierungsformen der differenzierten Maligne-Histiozytose-Zellen darstellen könnten.

2.) Zytochemie: (10),(19),(30),(32),(33),(60),(62),(98):

- Blastenähnliche atypische Histiozyten weisen positive Reaktionen auf für unspezifische Esterase, saure Phosphatase und Alpha-1-Antichymotrypsin; positive oder negative Reaktionen für Lysozym; Phagozytoseaktivität; eindeutig negative Reaktionen für Peroxidase und Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase.
- Gut differenzierte neoplastische Histiozyten zeigen eine stark positive Reaktion für Lysozym, saure Phosphatase und unspezifische Esterase; eine positive bis stark positive Phagozytosekapazität; eine einfach positive Reaktion für Alpha-1-Antichymotrypsin; Peroxidase und Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase reagieren auch hier sämtlich negativ.

Daraus läßt sich eine Abnahme des Enzymgehaltes der neoplastischen Histiozyten mit abnehmendem Differenzierungsgrad feststellen, da es zu einem Anstieg sowohl von saurer Phosphatase, Lysozym und unspezifischer Esterase, als auch zu einer Zunahme der Phagozytoseaktivität parallel zur steigenden Zellreife kommt.

3. Immunhistochemie : (08),(10),(11),(19),(20),(30),(32),(38),(39),
(43),(56),(57),(60),(62),(87),(91),(92),(94),(95),(96)

Der Nachweis von intrazytoplasmatischem Lysozym, Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-1-Antichymotrypsin wird in diesen Arbeiten als das Identifikationskriterium für den histiozytären Zellursprung der Maligne-Histiozytose-Zellen beschrieben.

Lysozym ist in diesen atypischen Histiozyten allerdings nicht immer vorzufinden - ein fehlender Nachweis von Lysozym schließt die Diagnose " Maligne Histiozytose " jedoch nicht aus. Alpha-1-Antichymotrypsin gilt als der zuverlässigere Marker. Dieses Enzym wurde in allen untersuchten Fällen nachgewiesen.

Lysozym, Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-1-Antichymotrypsin kommen in den atypischen Histiozyten der malignen Histiozytose unabhängig von ihrer Form und ihrem Differenzierungsgrad vor, allerdings sinkt der Enzymgehalt mit zunehmender Unreife der atypischen Histiozyten. Somit können diese Enzyme nicht nur zur Eruierung des histiozytären Ursprungs der Maligne-Histiozytose-Zellen, sondern auch zur Beurteilung ihres zellulären Differenzierungsgrades verwendet werden.

Auch intrazytoplasmatische Immunglobuline wie IgG, IgA und IgM können gelegentlich in den atypischen Histiozyten nachgewiesen werden. Für ihr Auftreten werden einerseits eine passive Absorption von Serumproteinen und andererseits die aktive Phagozytose als Ursachen diskutiert; letzteres Phänomen trifft bei den Maligne-Histiozytose-Zellen am ehesten zu. Betont ist bei diesen atypischen Histiozyten der Gehalt an IgG, während man bei normalen Histiozyten einen höheren Gehalt an IgM beobachtet.

Das S-100-Protein ist bei der malignen Histiocytose in den atypischen Histiocyten nur fakultativ positiv, während es in den differentialdiagnostisch bedeutsamen LANGERHANS-Zellen der Histiocytosis X immer vorhanden ist.

Die sorgfältige Differentialdiagnose auf klinischer, histologischer und immunhistochemischer Ebene gegenüber einer Vielzahl von teilweise schwer abgrenzbaren gutartigen oder neoplastischen Erkrankungen ist erforderlich.

Dazu gehören im engeren Sinne:

- Histiocytosis X (04),(08),(20),(46),(50),(68),(69),(78),(79)
- M. HODGKIN (18),(21),(42),(45),(74),(79),(80),(81),(82)
- echtes histiozytäres Lymphom (25),(39),(90)
- malignes fibröses Histiozytom (07),(26),(57),(59),(61),(97)
- Haarzell-Leukämie = leukämische Retikuloendotheliose (06),(49),(55),(75)
- Monozytenleukämie (16),(31),(55),(73)
- Non-HODGKIN-Lymphome (29),(40),(41),(49),(67)
- malignes Lymphom plus Erythrophagozytose, die maligne Histiocytose simulierend (40)
- erythrophagozytierendes T-gamma-Lymphom (41)
- selbst-heilende Retikulothistiocytose (27)
- atypische Histiocytose (22)
- lymphohistiocytaire Retikulose (03)

Die Diagnosestellung der malignen Histiocytose ist daher nicht anhand nur einzelner klinischer Kriterien möglich, sondern erfordert ein umfassendes Spektrum verfeinerter Untersuchungen.

In den letzten Jahren wurden monoklonale Antikörper gegen zahlreiche Antigene lymphatischer, myeloischer und monozytärer Zellen entwickelt. Diese Antikörper in Verbindung mit immunhistochemischen Methoden (insbesondere Immunperoxidase und Anti-alkalische Phosphatase) ermöglichen eine genauere Zuordnung unreifer blastärer Zellen zu einer der genannten Zellreihen sowie eine bessere Bestimmung des Reifegrades einer malignen Zelle (80). Diese neueren immunhistochemischen Methoden lassen sich z.T. nur an frischem bzw. gefrorenem Gewebe einsetzen. Mit derartigen immunhistochemischen Methoden werden Fälle maligner Histiocytosen, die mit den herkömmlichen morphologischen und immunhistochemischen Methoden definiert worden waren, in Frage gestellt und als maligne Lymphome erkannt (35). Für zukünftige

prospektive Studien großzelliger, blastärer Lymphome oder Histiozytosen ist daher der Einsatz aller z.Zt. zur Verfügung stehenden immunhistochemischen Methoden am Frischmaterial zu fordern. Dennoch werden auch in Zukunft Fälle derartiger Erkrankungen zu diagnostizieren sein, bei denen Frischmaterial nicht zur Verfügung steht. Pathologen und Kliniker werden im Alltag häufig mit derartigen Fällen konfrontiert werden; auch hier muß die bestmögliche Diagnose am Paraffinschnitt gestellt werden; der Kliniker muß wissen, welches Krankheitsbild, welche Prognose, welche Behandlungsmöglichkeit zu erwarten sind.

Die hier vorgelegte Dissertation hat sich deshalb folgende Aufgabe gestellt:

1. Die Diagnose der malignen Histiozytose sollte am Paraffinschnitt mit größtmöglicher Sicherheit gestellt werden. Hierfür sollten alle Methoden eingesetzt werden, die heute am Paraffinschnitt anzuwenden sind.
2. Es sollte versucht werden, bei den so definierten Fällen maligner Histiozytosen entsprechend dem Reifegrad und Malignitätsgrad der histiozytären Zellen ein pathologisches Grading vorzunehmen.
3. Es soll untersucht werden, ob sich den so gewonnenen Untergruppen maligner Histiozytosen ein bestimmtes klinisches Bild, ein unterschiedlicher Krankheitsverlauf, ein unterschiedliches Ansprechen auf Behandlungsmaßnahmen zuordnen lassen.

Die Untersuchungen müssen sich deshalb auf die Fälle beschränken, bei denen neben der histologischen Diagnose Paraffinschnitte zur Verfügung stehen, an denen die im folgenden genannten histochemischen Reaktionen vorgenommen werden können. Dies ist bei 20 Fällen möglich, deren histologische, immunhistochemische und klinische Befunde im folgenden beschrieben werden sollen.



M A T E R I A L U N D M E T H O D E

Patientengut. Im Zeitraum vom Januar 1974 bis März 1983 wurden 41 Patienten mit der histologischen Diagnose ' Maligne Histiozytose ' in der Medizinischen Universitätsklinik der Universität München ambulant, konsiliarisch oder stationär betreut. In die hier vorliegende Studie werden 20 Patienten aufgenommen, von denen in 20 Fällen die Schnittpräparate und in 14 Fällen die Paraffinblöcke der Biopsate zur Verfügung stehen, anhand dieses Materials morphologische und/oder immunhistochemische Nachuntersuchungen vorgenommen werden u n d bei denen hierbei die Diagnose der malignen Histiozytose bestätigt wird.

Aus diesem Patientenkollektiv wurden bereits in früheren Publikationen einige Fälle ausgewertet (30),(34).

Histologische und immunhistochemische Untersuchungen.

Von 20 Fällen stehen 3 - 5 μ dicke Schnitte des Biopsiematerials mit Hämatoxilin und Giemsa gefärbt zur Verfügung. Bei 3 Fällen waren die Reaktionen für Lysozym und Alpha-1-Antichymotrypsin bereits zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt worden.

An den 14 verfügbaren Paraffinblöcken werden die Nachweisreaktionen für

- Lysozym
- Alpha-1-Antichymotrypsin
- S-100-Protein
- IgG
- IgA
- IgM

durchgeführt; für den Nachweis von Alpha-1-Antitrypsin können lediglich 10 der 14 Fälle gefärbt werden, da nicht alle Blöcke ausreichend Material für alle immunhistochemischen Untersuchungen bieten.

Alle oben erwähnten Färbungen und Reaktionen werden ebenfalls an den normalen - zum Vergleich dienenden - Histiozyten (Abb.1, S. 25) durchgeführt. Außerdem werden von allen 14 Paraffinblöcken 3 μ dicke HE- und Giemsa-Präparate gefertigt.

Zur Darstellung von Lysozym, Alpha-1-Antichymotrypsin, Alpha-1-Antitrypsin, IgG, IgA und IgM wird die indirekte Immunperoxidasetechnik von MOTOI et al. (65) und PERMANETTER et. al. (71) verwendet.

3 μ dicke Schnitte werden in Xylol deparaffiniert, rehydriert in verschiedenen konzentrierten Alkoholen und zweimal in Aqua dest. gewaschen. Zur Reduzierung der Hintergrundfärbung und zur besseren Darstellung der Antigenstrukturen im Gewebe werden die Schnitte zuerst mit Pronase (0,1%, Sigma Chemie München) bei Zimmertemperatur (15 - 30 Minuten) behandelt. Nach Waschen in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) wird die endogene Peroxidaseaktivität mit einer 3 %-igen wässrigen Lösung von H_2O_2 (5 Minuten) ausgeschaltet. Danach werden die Schnitte mit normalem Ziegenerum (Fa. Dakopatts Dänemark) für 15 Minuten beschichtet und daraufhin sorgfältig in PBS gewaschen. Jetzt werden die spezifischen Kaninchen-Antiseren (Anti-Lysozym, Anti-Antichymotrypsin, Anti-Antitrypsin von Fa. Dakopatts Dänemark und Anti-IgA, -IgG, -IgM von Fa. Miles-Yeda Frankfurt) aufgetragen. Nach vollständigem Waschen in PBS werden die Schnitte mit Peroxidase-konjugiertem Ziege-anti-Kaninchen-Serum (Fa. Miles-Yeda Frankfurt) für 15 Minuten beschichtet. Die Kontrollen werden ohne das primäre Antiserum durchgeführt. Nach Waschen in PBS werden die Schnitte mit 0,01 % 3-Amino-9-äthylcarbazol (AEC, Sigma Chemie München) gefärbt. Die Gegenfärbung erfolgt mit MAYER's Hämalaun.

Das Färbungsverfahren für S-100-Protein folgt der Peroxidase-anti-Peroxidase-Methode (PAP) nach STERNBERGER (84).

Die Vorbehandlung der Gewebe mit Pronase und die Elimination der endogenen Peroxidaseaktivität erfolgt wie oben beschrieben. Alle Seren stammen von Fa. Dakopatts Dänemark. Zuerst wird normales Schweineserum (20 Minuten) aufgetragen und anschließend - nach vollständigem Waschen in PBS erfolgt die Beschichtung der Schnitte mit dem Kaninchen-anti-S-100-Serum (20 Minuten). Nach sorgfältigem Waschen in PBS wird auf die Schnitte das Schwein-anti-Kaninchen-Serum und - nach gründlichem Waschen - der PAP-Komplex aufgetragen. Die Kontrollen, die Färbung mit AEC und die Gegenfärbung erfolgen nach dem oben beschriebenen Verfahren.

Therapie. An therapeutischen Maßnahmen kommen Bestrahlung,
Polychemotherapie

(v.a. CHOP : C = Cyclophosphamid,
 H = Hydroxydaunomycin,
 O = Oncovin,
 P = Prednisolon)

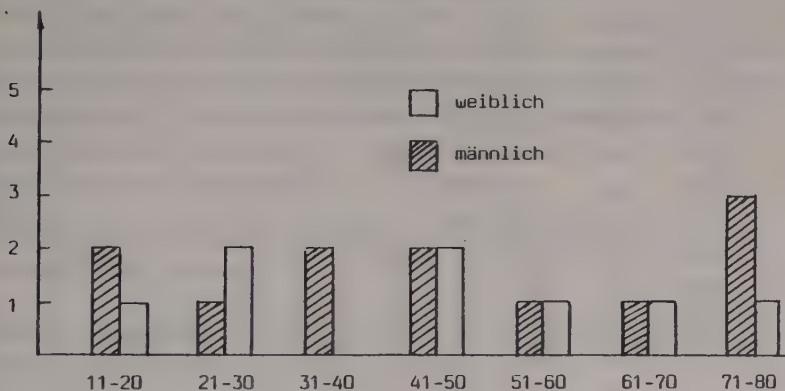
und Operation zum Einsatz.

RESULTATE

I. KLINISCHE BEFUNDE (TAB. 2 UND 3)

Die 20 untersuchten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 46 Jahre alt (14 - 77 Jahre), die Geschlechterverteilung männlich-weiblich entspricht einem Verhältnis von 3 : 2.

Tab. 1 : Alters- und Geschlechtsverteilung



Bei der Aufteilung der klinischen Stadien (Stadieneinteilung nach ANN ARBOR) finden sich 12 Fälle mit A-Symptomatik, davon im Stadium I vier Fälle, im Stadium II zwei Fälle, im Stadium III vier Fälle und im Stadium IV zwei Fälle.

B-Symptomatik bieten 8 Fälle, zwei davon bei Stadium III und sechs bei Stadium IV.

Als Erstsymptome und Befunde bei Diagnosestellung werden beobachtet:

- Fieber (7 Fälle)
 - Abnahme des Körpergewichts (5 Fälle)
 - Nachtschweiß (1 Fall)
 - Schmerzen (12 Fälle)
- | | |
|-------------|-----------|
| Stadium I | = 3 Fälle |
| Stadium II | = 2 Fälle |
| Stadium III | = 3 Fälle |
| Stadium IV | = 4 Fälle |

Ein Lymphknotenbefall bei Diagnosestellung wird bei 19 Patienten befundet. Dabei fällt ein fast dreimal häufigerer Befall der Lymphknoten oberhalb des Diaphragmas als unterhalb des Diaphragmas auf.

Im Zusammenhang mit dem histologischen Differenzierungsgrad betrachtet werden beim histologischen Grad 1 überwiegend die zervikalen (in 4 Fällen), die axillären (in 3 Fällen), die supraklavikulären (in 2 Fällen) und die inguinalen (in 3 Fällen) Lymphknoten befallen (Tab. 3). Beim histologischen Grad 2 sind die zervikalen (in 7 Fällen), die supraklavikulären (in 5 Fällen), die axillären (in 4 Fällen) und die mediastinalen (in 2 Fällen) Lymphknoten betroffen. Beim einzigen histologischen Grad 3 findet man einen Befall der supraklavikulären, retroperitonealen, axillären, zervikalen, mediastinalen und der Lymphknoten an Leber- und Milzhilus.

Bei 9 Patienten sind schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verschiedene Organe befallen.

Folgender Organbefall läßt sich bei den verschiedenen histologischen Formen diagnostizieren:

Beim Grad 1 waren das Skelett, die Haut, die Milz, der Intestinaltrakt, das Knochenmark, der Hoden und andere Organe betroffen (Tab. 3).

Beim histologischen Grad 2 fand sich ein Befall des Skeletts und der Lunge in je 2 Fällen, ein Befall des Knochenmarks, der Haut (linke Axilla), der Milz, der Gl. parotis und ein Tumor im Oberbauch in je einem Fall.

Beim einzigen histologischen Grad 3 diagnostiziert man einen Befall von Leber und Milz.

In der Vorgeschichte von 4 Patienten waren eine chronisch lymphatische Leukämie, ein Retikulumzellsarkom, ein Schilddrüsenkarzinom und ein Korpus-Karzinom des Uterus bekannt und therapiert.

Tab. 3 : Organ- und Lymphknotenbefall

PATIENT	KLIN. STADIUM	HISTOL. GRADING	LK-BEFALL	ORGAN-BEFALL + MILZ-BEFALL	MALIGNOME IN DER VOR- GESCHICHTE	
01	I	A	1	cervical re supraclavicular re		
02	III	A	1	cervical re + li axillar re + li inguinal re + li paraaortal re + li mediastinal		
03	III	EB	1	general. LK- Schwellung		
04	III	SB	1	cervical re + li inguinal re + li	Milz	
05	IV	B	1	supraclavicular re+li nuchal cervical re + li axillar inguinal	KM Skelett : Rippen Milz	
06	IV	B	1		Haut Beckenorgane:im Bereich des li Urethers u. im re Nierenlager	Corpus- Ca des Uterus
07	IV	B	1	axillar paraaortal	Haut Skelett : Maxillarsinus Hoden re mittleres Ösophagus- Drittel Magen Duodenum Nebennieren re + li	
08	I	A	2	cervical re		
09	I	A	2	axillar re		
10	I	EA	2	cervical li	Gl. parotis	Schild- drüsen- Ca
11	II	A	2	cervical re supraclavicular re+li		
12	II	A	2	supraclavicular li mediastinal		

Tab. 3 : Organ- und Lymphknotenbefall (Fortsetzung)

PATIENT	KLIN. STADIUM	HISTOL. GRADING	LK-BEFALL	ORGAN - BEFALL + MILZ-BEFALL	MALIGNOM IN DER VOR- GESCHICHTE
13	III A	2	submandibular re+li cervical re + li supraclavicular re+li Leber-, Milzhilus		
14	III E	2	axillar re + li cervical li inguinal li	Haut: li Axilla	
15	III EA	2	cervical li paraaortal		
16	IV A	2	submandibular re	KM Lunge	Retikulo- zell- sarkom ; li Humerus
17	IV B	2	axillar re + li supraclavicular re cervical inguinal	Skelett: 6. Rippe + 10. BUK, distale Femur- metaphyse li	
18	IV B	2	paraaortal	Skelett: LWS + Rippen Milz	
19	IV B	2	supraclavicular re axillar re mediastinal	Lunge	CLL
20	IV A	3	supraclavicular li retroperitoneal axillar li cervical re + li Milzhilus Leberhilus mediastinal	Leber Milz	

Abkürzungen:

KM = Knochenmark, LK = Lymphknoten, CLL = Chronische lymphatische Leukämie

ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION

(Lit.: Carbone et al.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 31, 1860 (1971).)

STADIUM

- I Befall einer einzelnen Lymphknotenregion
- IE Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs/Gewebes
- II Befall von zwei oder mehr LK-Regionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
- IIIE Lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs/Gewebes und von einer oder mehreren LK-Regionen auf der gleichen Zwerchfellseite
- IIS Gleichzeitiger Milzbefall

ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION (Fortsetzung)

- III Befall von LK-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
- IIIE Gleichzeitig lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs/Gewebes
- IIIS Gleichzeitiger Milzbefall
- IIISE Gleichzeitiger Befall von Milz und lokalisierten extralymphatischen Organen/Geweben
- IV Diffuser bzw. disseminierter Befall von mindestens einem extralymphatischen Organ oder Gewebe mit oder ohne gleichzeitigem LK-Befall

ALLGEMEINSYMPTOME

- A nicht vorhanden
- B Ungeklärter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten; ungeklärte Temperatur über 38 °C; Nachtschweiß

II. LABORBEFUNDE (TAB. 4)

Im Hinblick auf den histologischen Differenzierungsgrad findet man folgende Veränderungen der Serum-Laborwerte bei den drei verschiedenen histologischen Graden:

Grad 1 (7 Fälle)

LDH liegt in einem Fall, die alkalische Phosphatase (AP) in 3 Fällen oberhalb des Normalwertes. Eine Anämie mit verminderten Hämoglobinwerten sieht man bei 4 Fällen, die Retikulozyten sind nur bei einem Fall erhöht. Eine Thrombozytopenie liegt in 2 Fällen vor, eine Thrombozytose in einem Fall. Bei 3 Fällen zeigen sich erhöhte und in einem Fall erniedrigte Leukozyten-Werte. In 2 Fällen beobachtet man eine Lymphopenie; eine Lymphozytose kommt nicht vor. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) ist bei 5 Fällen beschleunigt.

IgE-Werte liegen bei diesem Patientenkollektiv nicht vor. Erhöhte Werte für IgG werden in einem Fall und erniedrigte Werte in 2 Fällen gemessen. IgA ist in 2 Fällen erhöht und in einem Fall erniedrigt. IgM liegt in einem Fall über und in 3 Fällen unter der Normgrenze.

Grad 2 (12 Fälle)

Die Werte für LDH sind hier in 3 Fällen erhöht, die Werte für AP in einem Fall. 3 Fälle weisen eine Anämie mit vermindertem Hämoglobin auf, die Werte für die Retikulozyten sind nicht erhöht. Eine Thrombozytose findet man in 3 Fällen, eine Thrombozytopenie wird nicht beobachtet. Eine Lymphopenie tritt in einem Fall auf, eine Lymphozytose hingegen nicht. Die Leukozytenwerte liegen in einem Fall oberhalb und in 3 Fällen unterhalb der Normgrenze. Eine Beschleunigung

der BSG zeigt sich bei 6 Fällen. IgE ist in einem Fall und IgG in vier Fällen erhöht. Zu hohe IgA-Werte kommen in 3 Fällen, erniedrigte Werte in einem Fall vor. IgM liegt in 4 Fällen unterhalb und in 2 Fällen oberhalb des Normalwertes.

Grad 3 (1 Fall)

Pathologisch erhöhte Werte beobachtet man nur bei LDH, AP und bei der BSG; alle anderen Laborwerte sind normal.

Tab. 4 : Laborwerte (Siehe Seite 20)

Normalwerte

G. Schettler, Innere Medizin
4. Auflage
Thieme Verlag

LDH :	bis 195 mU/ml
Hb :	m = 14 - 18 g%, w = 12 - 16 g%
Retikulozyten :	7 - 15 ‰
Thrombozyten :	150 000 - 300 000 / μ l
Leukozyten :	4 800 - 10 000 / μ l
Lymphozyten :	20 - 30 % der Leukozyten
BSG :	m = 0 - 12 mm, w = 0 - 20 mm in der 1. Stunde
IgE :	0,0003 g/l
IgG :	6 - 12 g/l
IgA :	1,5 - 2,5 g/l
IgM :	1,2 - 2,0 g/l
AP :	60 - 200 mU/ml
n :	Normalwert

Tab. 4 : Laborwerte

PATIENT	HISTOGRADING	LDH (mU/mL)	Hb (g%)	Reti o/oo	Thromb /μl	Leukos /μl	Lymph %	BSC (mm)	IgF (g/l)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	AP (mU/mL)
01	1	n	14,8	27,0 ↑	233 000	6 000		3/9		11,8	2,75 ↑	1,75	n
02	1	n			n	14 100 ↑		20/42 ↑					312 ↑
03	1		8,2 ↓		100 000 ↓	40 000 ↑		45/92 ↑					204
04	1	325 ↑	13,4 ↓	9	180 000	5 900		50/88 ↑		17,0 ↑	3,5 ↑	2,65 ↑	975 ↑
05	1		10,0 ↓	10	84 000 ↓	4 500 ↓	16 ↓			7,2 ↓	1,75	0,55 ↓	
06	1		9,1 ↓	15	437 000 ↑	19 200 ↑	11 ↓	40/85 ↑		10,6	1,7	1,15 ↓	n
07	1		15,8			5 300		34/45 ↑					205 ↑
08	2	n	14,0	7	205 000	6 100		7		n	n		n
09	2									n	n		
10	2	n	10,6 ↓		330 000 ↑	n		149/139 ↑	n	n	n		n
11	2		15,0		230 000	4 600 ↓	21	27/33 ↑					n
12	2	580 ↑			274 000	3 300 ↓		4/6		11,9	1,6	2,15 ↑	n
13	2	154	12,5			8 600		8/30 ↑					114
14	2	250 ↑	14,9		208 000	8 200	13 ↓			16,1 ↑	3,25 ↑	1,0 ↓	163
15	2	n	13,0 ↓		428 000 ↑	5 500		106/123 ↑		16,6 ↑	6,3 ↑	1,0 ↓	n
16	2		14,6		177 000	3 700 ↓	29			8,5	1,25 ↓	1,6	118
17	2	168	10,0	10	650 000 ↑	12 900 ↑	23	85/73 ↑		18,75 ↑	1,84	2,35 ↑	169
18	2						380/μl		↑	26,4 ↑	2,6 ↑	0,99 ↓	
19	2	250 ↑	n	n	n	n	n	29/62 ↑		n	n	n	276 ↑
20	3	310 ↑	n					20/50 ↑		n	n	n	420 ↑

III: PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

(TAB. 5)

An diagnostischen Verfahren werden Röntgenuntersuchungen, die Szintigraphie von Leber, Milz und Skelett, die Sonographie von Leber und Milz und die explorative Laparatomie eingesetzt.

Bei der Computertomographie des Abdomens finden sich pathologische Befunde im Sinne eines Lymphknoten- bzw. Organbefalls bei 5 von 16 untersuchten Patienten (1 Fall Stadium III, 1 Fall Stadium III E, 3 Fälle im Stadium IV). Das CT des Mediastinums erweist sich in einem Fall (Stadium IV) der zwei untersuchten Patienten als pathologisch.

Die in 3 Fällen durchgeführte explorative Laparatomie bestätigt bei 2 Patienten den bereits vorher klinisch erhobenen pathologischen Befund eines Tumors im Unterbauch (1 Fall im Stadium III E) und im Oberbauch (1 Fall im Stadium III E). Beide Patienten waren schon vor dem Eingriff dem Stadium III E zugeordnet.

Durch Thorax-Röntgenaufnahmen werden bei 18 untersuchten Fällen 2 pathologische Befunde an der Lunge (beide Stadium IV) und 4 pathologische Befunde am Mediastinum (je ein Fall im Stadium II und III, 2 Fälle im Stadium IV) erhoben.

Durch Röntgenuntersuchungen des Skeletts werden bei 6 untersuchten Fällen ein pathologischer Befund (Stadium IV) und im Skelettszintigramm bei 11 untersuchten Fällen 3 pathologische Ergebnisse (alle im Stadium IV) entdeckt.

An der Leber erhebt man bei der Sonographie der 12 untersuchten Fälle 2 pathologische Befunde (je 1 Fall im Stadium III E und IV) und von 8 untersuchten Fällen im Szintigramm einen Fall (Stadium III E). Der Milzbefund ist bei der Sonographie von 11 Fällen viermal auffällig (1 Fall Stadium III, 3 Fälle Stadium IV) und im Szintigramm innerhalb der 8 untersuchten Fälle zweimal verdächtig (beide Fälle im Stadium IV).

Auffällige Befunde im Sinne einer Organbeteiligung werden bei je einem Fall im HNO-Bereich (an der Gl. parotis) und im Urogenitaltrakt gefunden.

Die Knochenmarkshistologie wird in 18 Fällen untersucht, wobei in 2 Fällen ein Tumorbefall nachgewiesen wird.

Tab. 5 : Tumor - Diagnostik

PATIENT	HISTO. GRAADING	RÖNTGEN				CT		SONO		SZINTI			EXPLOR. LAPARATOMIE	KM Histo	KONSIL
		Thorax	Skelett	Sonst	Abdomen	Sonst		Leber	Milz	Leber	Milz	Skelett			
		Lunge	Med												
01	1	o			o			+					Schilddrüse o	o	HNO
02	1	o	+		+									o	
03	1	o			o					+			Unterbauch +	o	
04	1	o			o					o		+		o	
05	1	o		o						o				+	
06	1	o			+					o				o	
07	1	o			+					o		+		o	Uro
08	2	o			o	ZNS				o				o	HNO
09	2	o		Niere Nagen/Darm i.v.v.-Pyo	?			o					Schilddrüse o	o	Augen HNO Gyn Darma Darma Neuro HNO
10	2	o			o	Med ZNS		o		o				o	
11	2	o		Mamma	o			o						o	
12	2	o	+		?			o		?				o	
13	2	o		Mamma	o			o		o			Schilddrüse o	o	
14	2	o			o			o						o	
15	2	o			+			o		o				o	
16	2	+		i.v.v.Pyo	o			o		o				+	
17	2	o		i.v.v.Pyo	o			o		o			Oberbauch +	o	
18	2							o		o		+		o	
19	2	+	+		o			o						o	Leber Pankreas
20	3	o	+	i.v.v.Pyo i.v.v.Pyo	?	Med		+				o	Schilddrüse o	o	

Tab. 5 : Tumor - Diagnostik

Abkürzungen :

+ = pathologisch = Tumorbefall

o = kein Befall nachweisbar

? = Befall fraglich

Med = Mediastinum

ZNS = Zentralnervensystem

i.v. Pyo = i.v. Pyelogramm

i.v. Cho = i.v. Cholecysto-Cholangiogramm

IV. HISTOLOGIE

An den 20 Fällen mit maligner Histiozytose wird eine histologische Gradeinteilung nach Differenzierungsgrad, Atypie und mitotischer Aktivität vorgenommen.

Grad 0 entspricht den normalen Histiozyten, entnommen aus der perivaskulären Region des Perikards bei einem Fall (S 109/85 Khs MÜ.-Ha.) mit tuberkulöser Perikarditis (Abb. 1). Diese normalen Histiozyten sind rund bis oval, oft auch gelappt und manchmal spindelig. Im eosinophilen, feingranulären Zytoplasma sieht man relativ kleine, meist runde Kerne mit sehr dichtem Chromatin. Gelegentlich erkennt man binukleäre Zellen. Erythrophagozytose beobachtet man in der Nähe von perivaskulären Blutaustritten. Mitosen kommen nicht vor.

Grad 1 bezeichnet das Vorherrschen von hochdifferenzierten, neoplastischen Histiozyten, wie es in 7 der 20 Fälle gefunden wird (Abb. 2). Hier sieht man viele, sehr dicht aneinander gelagerte, jedoch nicht kohäsive Zellen mit starker morphologischer Ähnlichkeit zu normalen Histiozyten. Diese Tumorzellen machen ca. ein Drittel der gesamten Zellen aus und sind zwischen den normal aussehenden Histiozyten verteilt. Die neopla-

stischen Histiozyten besitzen vergrößerte, ovale bis nierenförmige oder eingekerbte Kerne mit vergleichsweise lockerem Chromatin und ein mehr basophiles Zytoplasma. Manchmal findet man bi- oder trinukleäre Zellen. Mitosen sind sehr selten. Erythro- oder Leukophagozytose imponiert als sicher positiv in 4 Fällen, als fraglich positiv in 3 Fällen.

Bei Grad 2 beobachtet man ausschließlich atypische Zellen mit ausgeprägter Pleomorphie (Abb. 3). Diesen Differenzierungsgrad findet man bei 12 der 20 Fälle . Die plumpen und oft kantigen Zellen besitzen irregulär gestaltete, oft sehr gekrümmte Kerne mit grobem Chromatin und mit dicken, prominenten Nukleoli. Das Zytoplasma ist schwach basophil. Man sieht eindeutig mehr bi- oder trinukleäre Zellen als bei Grad 1. Mitosen sind selten. Die Phagozytose ist sicher positiv bei 7 Fällen, fraglich positiv bei 2 Fällen.

Grad 3 mit einer kaum differenzierten, hoch maligne erscheinenden histiozytären Zellpopulation wird in nur einem der 20 Fälle gefunden (Abb. 4). Hier sieht man Zellen, die meist beachtlich größer sind als die Zellen in den vorangegangenen Fällen. Übergänge von großen mononukleären Zellen zu multinukleären Riesenzellen werden gefunden. Die Kerne, die oft so groß wie bei normalen Histiozyten erscheinen, sind meist rund oder oval und nur selten eingekerbt. Das Chromatin ist grob gemasert. Man beobachtet oft eine Ähnlichkeit dieser neoplastischen Histiozyten mit außergewöhnlich großen und bizarr geformten HODGKIN- und STERNBERG-Zellen. Mitosen kommen zahlreich vor. Die Phagozytose ist bei diesem Fall fraglich positiv.

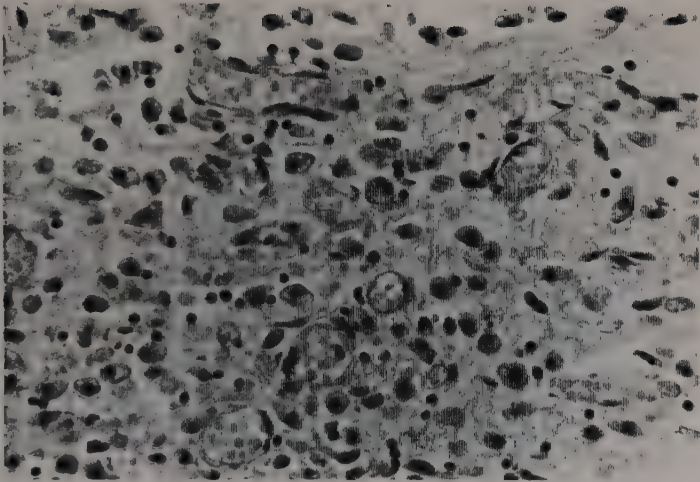


Abb. 1: Normale Histiocyten ("GO") in der Umgebung kleinerer Blutgefäße (Herzbeutel bei tuberkulöser Pericarditis, S 109/85 Kh Mü.-Ha.) H. E., x 250.

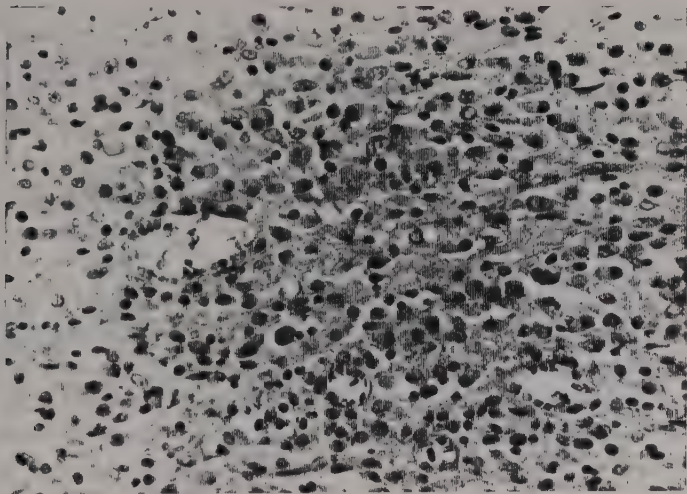


Abb. 2: MH mit Malignitätsgrad 1 (G1), Dicht gelagerte Histiocyten ohne oder mit geringer Atypie. H. E., x 250.

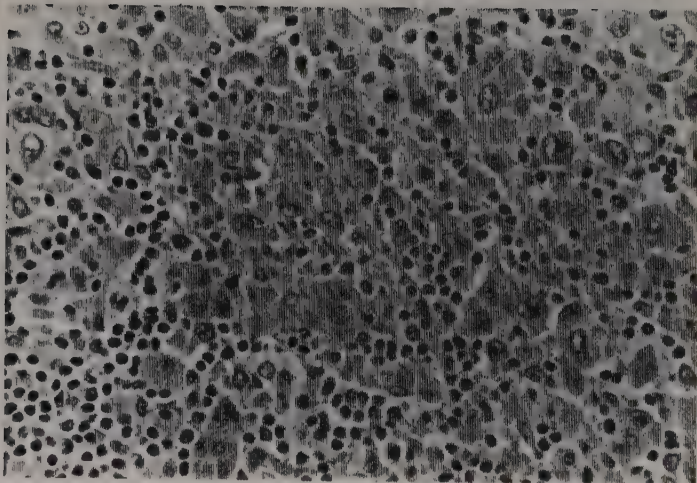


Abb. 3: MH, Malignitätsgrad 2 (G2). Ausgeprägte Atypie und Pleomorphie. Die Kerne kantig oder nierenförmig mit deutlichen Nukleolen. H. E., x 250.

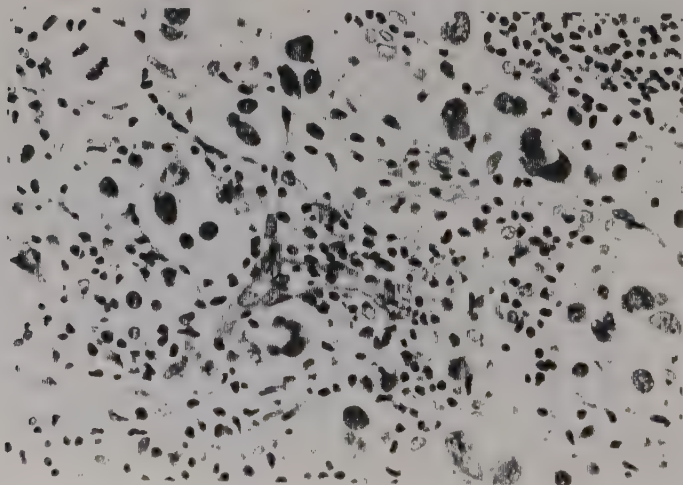


Abb. 4: MH, Malignitätsgrad 3 (G3). Überwiegend Riesenzellen, oft mehrkernig, zum Teil ähnlich HODGKIN-Zellen oder STERNBERG'schen Riesenzellen. Zahlreiche Mitosen. H.E., x 250.

Vom grob pathologischen Aspekt her läßt sich eine fast vollständige Aufhebung der Architektur der untersuchten Lymphknoten feststellen.

Vergleiche zwischen dem histologischen Grading und dem klinischen Staging ergeben, daß keine Korrelation zwischen beiden Einstufungen existiert.

Die 7 Fälle mit dem histologischen Grad 1 manifestieren sich klinisch einmal als Stadium I, dreimal als Stadium III und dreimal als Stadium IV. Von den 12 Fällen mit Grad 2 entsprechen 3 Fälle dem Stadium I, zwei Fälle dem Stadium II, drei Fälle dem Stadium III und vier Fälle dem Stadium IV. Bei dem einzigen Fall mit dem histologischen Grad 3 wird das klinische Stadium IV gefunden.

V. IMMUNHISTOCHEMIE (TAB. 6 UND 7)

Die 20 histologisch untersuchten Fälle werden zum großen Teil - soweit ausreichend Untersuchungsmaterial vorhanden - auf immunhistochemische Marker hin getestet.

So findet man beim histologischen Grad 1, den gut differenzierten neoplastischen Histiozyten, beim Nachweis von Lysozym einmal eine negative und einmal eine fraglich positive Reaktion, zweimal eine schwach positive, einmal eine mäßig und einmal eine stark positive Reaktion. Für Alpha-1-Antichymotrypsin ergeben sich in 6 Fällen stark positive Ergebnisse, für Alpha-1-Antitrypsin kann einmal eine negative, einmal eine schwach positive, einmal eine mäßig positive und zweimal eine stark positive Reaktion verzeichnet werden.

Beim Grad 2, bei den geringer differenzierten neoplastischen Histiozyten, reagiert Lysozym einmal negativ, dreimal schwach positiv und sechsmal mäßig positiv; Alpha-1-Antichymotrypsin markiert sich einmal als schwach positiv, achtmal als mäßig positiv und einmal stark positiv, während man beim Nachweis von Alpha-1-Antitrypsin dreimal negative Reaktionen, einmal eine schwach positive und einmal eine mäßig positive Reaktion beobachten kann.

Beim Grad 3, den kaum differenzierten neoplastischen Histiozyten, ist die Reaktion für Lysozym und Alpha-1-Antichymotrypsin als schwach positiv zu bewerten.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann man konstatieren, daß Alpha-1-Antichymotrypsin als zuverlässigster Marker für den histiozytären Ursprung der Maligne-Histiozytose-Zellen aller drei Differenzierungsgrade erscheint.

Den markantesten Gehalt an Lysozym, Alpha-1-Antichymotrypsin und Alpha-1-Antitrypsin weisen die gut differenzierten neoplastischen Histiozyten vom Grad 1 auf.

Im Vergleich zu diesen neoplastischen Histiozyten sieht man bei den normalen Histiozyten von Grad 0 eine gleichmäßig stark positive Reaktion für Lysozym, Alpha-1-Antichymotrypsin und Alpha-1-Antitrypsin.

Untersuchungen der Phagozytose-Aktivität bei den verschiedenen histologischen Reifegraden zeigen folgende Ergebnisse: eine positive Erythro- und/oder Leukophagozytose findet sich bei Grad 1 in 4 Fällen und bei Grad 2 in 7 Fällen; eine fraglich positive Erythro- und/oder Leukophagozytose ergibt sich bei Grad 1 in 3 Fällen, bei Grad 2 in 2 Fällen und bei Grad 3 in einem Fall; in 3 Fällen ist bei Grad 2 die Phagozytose-Fähigkeit weder für Erythrozyten noch für Leukozyten zu finden.

Auffallend sind auch die Reaktionen der Maligne-Histiozytose-Zellen bei der Suche nach Immunglobulin-Markern.

Die Reaktion für IgG ist bei Grad 1 und 2 sogar häufig mäßig positiv, IgA bei Grad 3 mäßig positiv und IgM reagiert fraglich positiv bei Grad 1. Bei den normalen Histiozyten von Grad 0 tritt im Gegensatz dazu der Nachweis von IgM stark positiv in den Vordergrund, IgG und IgA reagieren auch hier mäßig positiv.

PATIENT	*ALTER	GE- SCHLECHT	KLIN. STADIUM*	HISTOL. GRADING	Lysozym	alpha- 1-AC	alpha- 1-AT	S-100	IgA	IgG	IgM	PHAGOZY- TOSE E.L.	HERKUNFT der PE*
01	46	w	I A	1	0	0	0	0	0	0	0	E, L (+)	LK
02	60	m	III A	1	+	+++	-	-	(+)	(+)	-	E +	LK
03	15	w	III EB	1	(+)	+++	++	-	(+)	(+)	(+)	E +	LK
04	17	m	III SB	1	++	+++	+++	-	+	+	-	E +	LK
05	38	m	IV B	1	+++	+++	0	0	0	0	0	E, L (+)	LK
06	56	w	IV B	1	-	+++	+	-	-	++	-	E (+)	Tu re Leiste
07	49	m	IV B	1	+	+++	+++	-	-	-	-	L +	Maxillarsinus
08	46	m	I A	2	++	++	0	-	-	++	-	E, L +	LK
09	21	w	I A	2	-	+	+	-	-	+	-	E +	LK
10	72	m	I EA	2	0	0	0	0	0	0	0	E +	Lk
11	22	w	II A	2	++	++	0	0	0	0	0	L +	LK
12	47	w	II A	2	++	++	0	-	-	+	-	E, L +	LK
13	69	w	III A	2	++	++	-	-	-	-	-	-	LK
14	72	m	III E	2	+	++	-	-	-	+	-	-	Haut li Axilla
15	33	w	III EA	2	+	++	++	-	-	+	-	E, L +	LK
16	68	m	IV A	2	+	++	0	-	(+)	-	-	E (+)	LK
17	14	m	IV B	2	++	++	0	0	0	0	0	E, L +	LK
18	30	m	IV B	2	0	0	0	0	0	0	0	-	Rippe
19	71	m	IV B	2	++	+++	-	-	(+)	++	-	E, L (+)	LK
20	77	w	IV A	3	+	+	0	-	++	(+)	-	L (+)	LK
Normale Histio- cyten				0	+++	+++	+++	-	++	++	+++	E +	Pericard

Die Reaktion für das S-100-Protein fällt bei allen untersuchten histologischen Reifegraden, also bei normalen bis hin zu den kaum differenzierten neoplastischen Histiocyten negativ aus.

Zu Tab. 6 : Immunhistochemie

Abkürzungen:

* = bei Diagnosestellung	++ = mäßig positiv
0 = nicht durchgeführt	+++ = stark positiv
- = negativ	E = Erythrozytenphagozytose
(+) = fraglich positiv	L = Leukozytenphagozytose
+ = schwach positiv	

Tab. 7 : Immunhistochemie

KLIN. STADIUM	HISTO- GRAD	ENZYME		
		Lysozym	Alpha-1-AC	Alpha-1-AT
I 1 III 3 IV 3	1	- 1 (+) 1 + 2 ++ 1 +++ 1	+++ 6	- 1 + 1 ++ 1 +++ 2
I 3 II 2 III 3 IV 4	2	- 1 + 3 ++ 6 +++ 0	+ 1 ++ 8 +++ 1	- 3 + 1 ++ 1 +++ 0
IV 1	3	+	+	0

E u/od L : + = 11
 E u/od L : (+) = 6
 E u/od L : - = 3

VI: THERAPIE (TAB. 8)

An therapeutischen Maßnahmen werden

- Polychemotherapie (hier meist CHOP, d.i. eine Kombination der Zytostatika Cyclophosphamid = C, Hydroxydaunomycin = H, Oncovin = O, und Prednisolon = P),
 - Bestrahlung
 - operative Eingriffe
- eingesetzt.

Von den 20 Fällen verstarben 13 Patienten bei einer durchschnittlichen mittleren Überlebenszeit von 9 Monaten (2 - 18 Monate) nach Diagnosestellung, deren mittleres Durchschnittsalter bei 44,6 Jahren (14 - 72 Jahre) liegt.

Davon sind 2 Fälle dem klinischen Stadium I (alle mit histologischem Grad 2) zuzuordnen, 4 Patienten dem Stadium III (3 Fälle mit Grad 1 und 1 Fall mit Grad 2) und 7 Patienten dem Stadium IV (3 Fälle mit Grad 1, 4 Fälle mit Grad 2).

Die Todesfälle umfassen einen Fall mit Vollremission bei fraglicher Todesursache und 2 Fälle mit Teilremission, deren Tod tumorunabhängig oder außerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie (Information über Tod des Patienten durch nachträgliche Auskunft des Hausarztes) eintrat; bei den restlichen Todesfällen muß eine Progression trotz umfangreicher Therapieversuche diagnostiziert werden.

Eine Progression trotz Bestrahlung kombiniert mit Polychemotherapie stellt man bei 5 Patienten fest, ein Fall mit klinischem Stadium I (histologischer Grad 2), ein Fall mit Stadium III (Grad 2) und 3 Fälle mit Stadium IV (alle Grad 2). Ebenso letal verläuft die Krankheit bei 4 Patienten, die ausschließlich polychemotherapiert wurden, ein Fall davon mit klinischem Stadium III (histologischer Grad 1) und 3 Fälle Stadium IV (2 Fälle mit Grad 1, ein Fall mit Grad 2). Ein Patient mit klinischem Stadium III (histologischer Grad 1) verstirbt trotz des Therapieversuches mit ausschließlich Bestrahlung.

Die häufige Progression trotz Bestrahlung und/oder Polychemotherapie zeigt sich somit vornehmlich im Stadium III und IV, eher unabhängig vom histologischen Differenzierungsgrad der Malige-Histiozytose-Zellen.

Am Leben sind am Ende des Überwachungszeitraums dieser Studie noch 7 der 20 Patienten; das mittlere Durchschnittsalter liegt bei ihnen bei 49 Jahren (22 - 77 Jahre).

Alle 7 Patienten zeigten klinisch A-Symptomatik, also kein Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust. Zwei Patienten entsprachen dem klinischen Stadium I (je ein Fall mit histologischem Grad 1 und 2), zwei Fälle dem Stadium II (beide Grad 2) und 2 Patienten wiesen Stadium III (beide mit Grad 2) und ein Patient Stadium IV (histologischer Grad 3) auf.

Die Therapieergebnisse umfassen bei diesen Patienten Vollremission, Teilremission und einen Fall mit Rezidiv im klinischen Stadium II (histologischer Grad 2) nach Bestrahlung verbunden mit Chemotherapie, der trotz anschließender Zytostatikatherapie (weitere 4 CHOP-Zyklen) außerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Studie in eine Progression übergeht.

In 4 Fällen kann eine Vollremission erzielt werden: durch ausschließliche Bestrahlung bei einem Patienten mit klinischen Stadium I (histologischer Grad 1: am Ende des Überwachungszeitraums dieser Studie aber außer Beobachtung); durch ausschließliche Polychemotherapie bei einem Patienten mit Stadium II (Grad 2); durch Bestrahlung kombiniert mit Polychemotherapie bei einem Patienten mit Stadium III (Grad 2: ebenfalls außer Beobachtung am Ende des Überwachungszeitraums dieser Studie); und durch die Kombination von operativem Eingriff mit Bestrahlung bei einem Patienten im Stadium I (Grad 2).

Das Resultat einer Teilremission wird bei 2 Fällen erreicht, zum einen durch Bestrahlung kombiniert mit Polychemotherapie bei klinischem Stadium IV mit histologischem Grad 3, zum andern durch ausschließliche Polychemotherapie beim klinischen Stadium III mit histologischem Grad 2.

Anhand dieser Ergebnisse kann man erkennen, daß eine Voll- oder Teilremission bei diesen 6 Überlebenden - der 7. Patient mit Rezidiv (Stadium II) - sowohl durch ausschließliche Polychemotherapie oder Bestrahlung, als auch durch die Kombination beider Verfahren vor allem bei Stadium II und III und am häufigsten beim histologischen Grad 2 erreicht werden kann.

Tab. 8 : Therapie und Verlauf

Abkürzungen :

C	=	Cyclophosphamid
H	=	Hydroxydaunomycin
O	=	Oncovin
P	=	Prednisolon
Z	=	Zyklen
CR	=	Vollremission
TR	=	Teilremission
REZ	=	Rezidiv
PROG	=	Progression
A	=	außer Beobachtung (am Ende des Überwachungszeitraumes)
B	=	Tod tumorunabhängig
E	=	Todesursache fraglich
#	=	Radiatio
•	=	Überlebenszeit
+	=	Tod

Endergebnis = seit der Diagnosestellung

Bei der Erstellung von Überlebenskurven läßt sich folgendes Resümee ziehen:

Die 7 Patienten mit dem histologischen Grad 1, den gut differenzierten atypischen Histiozyten der malignen Histiozytose, haben sowohl 5 als auch 10 Monate nach der Diagnosestellung nur noch eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 23 %.

Tab. 6: Therapie und Verlauf

PATIENT HISTOL. GRADUNG	1. BEHANDLUNG → ERGEBNIS	2. BEHANDLUNG → ERGEBNIS	3. BEHANDLUNG → ERGEBNIS	4. BEHANDLUNG → ERGEBNIS	ENDERGEBNIS IN MONATEN
01 1	# 6 000 rd	CR			5 A
02 1	CHOP : 3 Z	PROG	VP 16	Velbe, Decortin + Bleomycin	10 +
03 1	CHOP : 3 Z	CR			2 + E
04 1	# Mantelfeld	PROG			3 +
05 1	COP	TR			3 + B
06 1	CHOP : 1 Z	PROG			3 +
07 1	CHOP : 2 Z	PROG	CHOP + Bleomycin : 1 Z	Vindesin + VP 16 : 1 Z	4 +
08 2	OP	CR	# 4 500 rd		43 0
09 2	# 4 000 rd	PROG	CHOP : 6 Z	CHOP : 6 Z (MTX statt ADR)	18 +
10 2	# 6 000 rd	TR		Bleomycin + VP 16 + Vindesin	6 + A
11 2	CHOP : 11 Z	CR			55 0
12 2	# 4 000 rd	PROG	CHOP : 6 Z	KONTROLL-US	7 0
13 2	CHOP : 9 Z	TR	# + Zytostatica	REZ	18 +
14 2	COP : 2 Z	TR			7 0
15 2	# 2 600 rd	PROG	CHOP : 4 Z		4 A
16 2	#	PROG	CHOP + Bleomycin : 4 Z		17 +
17 2	CHOP : 5 Z + Cyvadic : 5 Z	PROG			9 +
18 2	# 4 000 rd + Pred- nisolon, Vincristin, Cyclophosphamid Procarbazin Daunorubicin	PROG			14 +
19 2	Vinblastin + p + # 2 000 rd	TR	0 + Bleomycin + CHOP		10 +
20 3	CHOP : 8 Z	REZ	# 4 600 rd	TR	15 0

Tab. 9 : Überlebenskurven

A	HISTOL. GRADING 1	ZEIT IN MONATEN	AM LEBEN ZU BEGINN DES INTERVALLS	TOD IM INTERVALL	VERLUST IM INTERVALL	LETZTE BEOB- ACHTUNG IM INTERVALL			
		0 - 5	7	5	1	0			
		6 - 10	1	1	0	0			
7 Fälle		EFFEKTIVE ANZAHL MIT STERBERISIKO	STERBERATE	ÜBERLEBENSRATE	KUMULATIVE ÜBERLEBENSRATE	STREUUNG FÜR p_x			
		6,5 1	0,77 1,00	0,23 1,00	0,23 0,23	0,16 0,00			
B	HISTOL. GRADING 2 + 3	ZEIT IN MONATEN	AM LEBEN ZU BEGINN DES INTERVALLS	TOD IM INTERVALL	VERLUST IM INTERVALL	LETZTE BEOB- ACHTUNG IM INTERVALL			
		00 - 05	13	0	1	0			
		06 - 10	12	3	0	2			
		11 - 15	7	1	0	1			
		16 - 20	5	3	0	0			
		21 - 55	2	0	0	2			
		13 Fälle	EFFEKTIVE ANZAHL MIT STERBERISIKO	STERBERATE	ÜBERLEBENSRATE	KUMULATIVE ÜBERLEBENSRATE	STREUUNG FÜR p_x		
			12,5 11	0,00 0,27	1,00 0,73	1,00 0,73	0,00 0,13		
			6,5 5	0,15 0,60	0,85 0,40	0,62 0,25	0,14 0,22		
			1,5	0,00	1,00	0,25	0,00		
			C	KLIN. STAGING I + II	ZEIT IN MONATEN	AM LEBEN ZU BEGINN DES INTERVALLS	TOD IM INTERVALL	VERLUST IM INTERVALL	LETZTE BEOB- ACHTUNG IM INTERVALL
					0 - 5	6	0	1	0
		6 - 20			5	2	0	1	
21 - 55	2	0			0	2			
6 Fälle	EFFEKTIVE ANZAHL MIT STERBERISIKO	STERBERATE			ÜBERLEBENSRATE	KUMULATIVE ÜBERLEBENSRATE	STREUUNG FÜR p_x		
	5,5 4,5 1,0	0,00 0,44 0,00			1,00 0,56 1,00	1,00 0,56 0,56	0,00 0,23 0,00		
	D	KLIN. STAGING III + IV	ZEIT IN MONATEN	AM LEBEN ZU BEGINN DES INTERVALLS	TOD IM INTERVALL	VERLUST IM INTERVALL	LETZTE BEOB- ACHTUNG IM INTERVALL		
			0 - 5	14	5	1	0		
6 - 10			8	3	0	1			
11 - 15			4	1	0	1			
16 - 20			2	2	0	0			
14 Fälle			EFFEKTIVE ANZAHL MIT STERBERISIKO	STERBERATE	ÜBERLEBENSRATE	KUMULATIVE ÜBERLEBENSRATE	STREUUNG FÜR p_x		
			13,5 7,5 3,5 2,0	0,37 0,40 0,29 1,00	0,63 0,60 0,71 0,00	0,63 0,38 0,27 0,00	0,13 0,18 0,24 0,00		

Die 13 Patienten, deren atypische Histiozyten mit dem histologischen Grad 2 und 3, also die gering und kaum differenzierten Maligne-Histiozytose-Zellen, klassifiziert werden, weisen 5 Monate nach Diagnosestellung immerhin eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %, nach 10 Monaten jedoch nur noch 73 % auf. 15 Monate nach Diagnosestellung sinkt bei ihnen die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit auf 62 %, um dann auf einen Wert von 25 % nach 20 Monaten abzufallen. Nach 55 Monaten verbleibt bei diesen Patienten mit Grad 2 und 3 die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 25 %.

6 Patienten weisen klinische Stadien I und II auf. Bei ihnen liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 5 Monate nach Diagnosestellung bei 100 %, nach 20 Monaten dann allerdings nur noch bei 56 % und ebenso bei 56 % nach immerhin 55 Monaten.

Folgende Verteilung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt sich für die 14 Patienten mit dem klinischen Stadium III und IV: 5 Monate nach Diagnosestellung liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch bei 63 %, nach 10 Monaten bei 38 %. Nach 15 Monaten liegt sie bei diesen Patienten bei 27 %, und 20 Monate nach Diagnosestellung sinkt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit auf 0 % ab.

D I S K U S S I O N

In den letzten Jahren konnte die Abgrenzung granulozytärer, monozytärer und lymphozytischer Zellproliferationen durch zytologische und immun-histochemische Marker-Untersuchungen präzisiert werden.

Da die meisten der inzwischen entwickelten immunhistochemischen Methoden mit monoklonalen Antikörpern nur an Frischmaterial durchgeführt werden können, müssen beim Fehlen von Frischmaterial alle derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Diagnosesicherung der malignen Histiozytose anhand von morphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen am Paraffinschnitt und anhand der Einordnung klinischer Befunde optimal eingesetzt werden.

I. Sicherung der morphologischen Diagnose der malignen Histiozytose mit am Paraffinschnitt möglichen immunhistochemischen Methoden

Die Malignitätskriterien der atypischen Histiozyten der malignen Histiozytose sind in der Literatur exakt beschrieben (08),(09),(10),(11),(12),(32),(33),(53),(60),(72),(77),(87),(89),(91),(92),(93),(98);

all diese morphologischen Kriterien sind charakteristisch für Maligne-Histiozytose-Zellen, können aber durch Entdifferenzierungsprozesse teilweise verschwinden. Bei 95 % der Fälle liegen eher morphologisch besser differenzierte atypische Histiozyten vor; eine Übereinstimmung dieser diagnostischen Kriterien bei reiferen und blastenähnlichen Zellen kann man auch bei den hier durchgeführten Untersuchungen bestätigen.

Ebenso anhand der immunhistochemischen Eigenschaften der Maligne-Histiozytose-Zellen kann der histiozytäre Zellursprung nachgewiesen werden (08),(10),(19),(30),(32),(33),(34),(38),(43),(60),(62),(87),(92),(93).

Allerdings gibt es über die Einschätzung der sichersten 'histiozytären Marker' - Lysozym, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-1-Antichymotrypsin - unterschiedliche Meinungen.

CARSONE et al. (11) erkennen bei 11 untersuchten Fällen lediglich zwei positive Reaktionen für Lysozym.

Bei 14 Fällen mit histiozytären Tumoren finden TURNER et al. (88) keine einzige positive Reaktion für Lysozym.

MUTOI et al. (65) entdecken bei den meisten Lysozym-positiven Histiozyten auch den Nachweis von Alpha-1-Antichymotrypsin, jedoch keinerlei Reaktion für Alpha-1-Antitrypsin.

MEISTER et al. (57),(60),(61) erachten Alpha-1-Antichymotrypsin und Lysozym als beste Indikatoren für den histiozytären Zellursprung. Sie finden bei 13 Fällen mit maligner Histiozytose (57) 12-mal positive Reaktionen für beide Markerenzyme.

ISAACSON et al. (36),(37),(38),(39) betrachten Alpha-1-Antitrypsin als den bedeutsamsten - dem Lysozym weit Überlegenen - histiozytären Marker: drei Fälle mit intestinaler maligner Histiozytose zeigen eine positive Reaktion für Alpha-1-Antitrypsin bei gleichzeitig negativer Reaktion für Lysozym (36). Die positive Reaktion für Alpha-1-Antitrypsin bei einem lymphoretikulären Tumor ist nach Ansicht von ISAACSON (39) der Beweis für seinen histiozytären Ursprung.

FRENDEL et al. (23) können keinen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit zwischen Alpha-1-Antitrypsin und Lysozym finden.

GLICKMAN et al. (19) schätzen die Reaktion für Alpha-1-Antitrypsin gegenüber allen anderen Nachweismethoden histiozytärer Tumoren sogar für nicht brauchbar ein.

Bei den in dieser Studie untersuchten 20 Fällen imponiert Alpha-1-Antichymotrypsin als der zuverlässigste histiozytäre Marker, der bei allen untersuchten Fällen positiv reagiert (Tab.6, S.29).

Den Nachweis des S-100-Proteins glaubte man früher nur in Zellen des Nervensystems erbringen zu können (63), bis es später auch in anderen normalen und neoplastischen Geweben entdeckt wird (66).

So zeigen unter anderem die LANGERHANS-Zellen der Epidermis und die interdigitierenden Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes positive Reaktionen für S-100-Protein, woraus TAKAHASHI et al. eine enge morphologische und funktionelle Verwandtschaft beider Zellsysteme ableiten. Die Zellen der Histiozytose X reagieren ebenso positiv für S-100-Protein (20),(78).

FAVARA et al. (20) stellen in einem Denkmodell über die Histio-genese der Histiozyten das Monozyten-Phagozyten-System (MPS) dem dendritischen Zellsystem gegenüber. Sie leiten den Ursprung von Monozyten, Makrophagen (Histiozyten), hepatischen KUPFFER-Sternzellen etc. vom MPS ab, während sie den Ursprung der interdigitierenden Retikulumzellen und der LANGERHANS-Zellen im dendritischen Zellsystem sehen.

LANGERHANS-Zellen und die Zellen der Histiozytose X enthalten BIRBECK-Granula und reagieren positiv für S-100. Dagegen reagieren Makrophagen negativ für S-100-Protein und erscheinen ultrastrukturell unspezifisch.

WATANABE et al. (94) entdecken acht Fälle mit maligner Histiozytose und zwei Fälle mit LETTERER-SIWE-Erkrankung, die alle positiv für S-100, aber negativ für Lysozym und NCA (unspezifisches kreuzreagierendes Antigen mit CEA = carcinoembryonic antigen) reagieren. Die Konstellation S-100 negativ, Lysozym positiv und NCA positiv wird andererseits bei einem Fall mit der 'sarkomatösen Variante' der malignen Histiozytose gefunden. WATANABE stellt in einem hypothetischen Ansatz das S-100 negative, Lysozym und NCA positive Monozyten-Phagozyten-System - von dem die 'sarkomatöse Variante' der malignen Histiozytose abgeleitet sein kann - der Gruppe der T-Zonen-Histiozyten gegenüber. Diese reagieren S-100 positiv, Lysozym und NCA negativ; in diese Gruppe wird auch die LETTERER-SIWE-Erkrankung eingeordnet.

Die Ergebnisse dieser Studie sind völlig gegensätzlich. Alle 14 Fälle, die für S-100-Protein untersucht werden, zeigen sämtlich negative Reaktionen - ebenso die normalen Histiozyten (Tab. 6, S. 29). Daraus könnte man schlußfolgern, daß die Zellen der malignen Histiozytose von Makrophagen abstammen und die maligne Histiozytose - wie auch BURNS und EVANS (07) interpretieren - als ein Tumor des Monozyten-Phagozyten-Systems angesehen werden kann.

Die oft schwierige Differentialdiagnose zwischen maligner Histiozytose und Histiozytosis X und der damit verbundenen aufwendigen elektronenmikroskopischen Darstellung der BIRBECK-Granula könnte durch den einfacheren Nachweis des S-100-Proteins erleichtert werden: die Zellen der malignen Histiozytose reagieren negativ, die LANGERHANS-Zellen der Histiozytosis X dagegen positiv.

Nur wenige Untersuchungen liegen über den Nachweis von Immunglobulinen bzw. von leichten und schweren Ig-Ketten bei neoplastischen Histiozyten der malignen Histiozytose vor (11),(36),(38).

Fc-Oberflächenrezeptoren finden ISAACSON et al. (38) bei drei Fällen mit intestinaler maligner Histiozytose.

Auch intrazytoplasmatisch kann oft IgG gefunden werden und das Vorhandensein verschiedener Ig-Ketten in malignen Zellen desselben Tumors spricht für eine Phagozytose-Aktivität dieser Zellen (36).

In dieser Studie werden die Reaktionen für IgA, IgG und IgM untersucht. Die normalen - zum Vergleich dienenden - Histiozyten zeigen dabei eine diffuse intrazytoplasmatische Verteilung dieser Immunglobuline mit einer am stärksten positiven Reaktion für IgM. Die malignen Histiozyten enthalten am häufigsten IgG; bei einem Fall ist IgA mäßig positiv. Zwei oder drei verschiedene Immunglobuline sind viermal fraglich positiv (Tab. 6, S. 29).

Die oben angegebenen diagnostischen Kriterien der malignen Histiozytose wurden durch Untersuchungen an Frischmaterial mit neuen monoklonalen Antikörpern teilweise in Frage gestellt: In vielen Fällen konnten "maligne Histiozytosen" als Lymphome entlarvt werden (35),(81).

II. Durchführung eines histologischen Gratings

1939 führen SCOTT und ROBB-SMITH erstmals den Begriff 'Histiozytäre medulläre Retikulose' ein für die systemische Hyperplasie atypischer Histiozyten, Prohistiozyten und Riesen-Prohistiozyten (77).

RAPPAPORT (72) verwendet seit 1966 als Synonym für 'Histiozytäre medulläre Retikulose' die Bezeichnung 'Maligne Histiozytose', charakterisiert durch die systemische, progressive und invasive Proliferation von morphologisch atypischen Histiozyten und deren Vorstufen.

BYRNE und RAPPAPORT (09) betonen die zytologischen Atypien und das Vorkommen von multinukleären Riesenzellen bei 24 Fällen mit maligner Histiozytose.

LAMPERT et al. (47) finden bei der malignen Histiozytose alle Reifestadien der atypischen Histiozyten in unterschiedlicher Verteilung von Blasten über atypische Monozyten bis hin zu Makrophagen.

HUHN und MEISTER (33) erachten eine Entdifferenzierung der reifen Histiozyten für eher zutreffend. Der bei der Anwesenheit unreifer Histiozyten zu erwartende Anstieg der Werte für Peroxidase und Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase und der Abfall des Wertes für unspezifische Esterase wird jedoch nicht gefunden.

MARSHALL et al. (54) unterstützt diese Hypothese der Entdifferenzierung der reifen Histiozyten.

HUHN et al. (30) betont später weiterhin den anaplastischen Charakter der Blasten bei maligner Histiozytose als entdifferenzierte - nicht unreife - neoplastische Histiozyten.

MANN et al. (51) und MENDELSON et al. (62) gliedern die atypischen Histiozyten in drei Gruppen, ausgehend vom Grad der zellulären Atypien und vom Ausmaß der Phagozytose.

Auch MEISTER et al. (60) nehmen eine Abstufung des histologischen Gradings vor von Grad 1 bis 3, wobei auch bei immunhistochemischen Untersuchungen abnehmende Intensitäten für Lysozym und Alpha-1-Antichymotrypsin proportional zum Grad der zellulären Atypien gefunden werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ebenfalls einen direkten Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Grad der zellulären Atypien parallel zum progredienten Verlust des Enzymgehalts, v.a. bei Alpha-1-Antichymotrypsin (Tab.6, S. 29). Somit unterstützen diese Ergebnisse das Konzept der neoplastischen Entdifferenzierung der Histiozyten bei maligner Histiozytose und schließen damit das Vorhandensein von Zwischenstufen im Reifungsgrad zwischen Histiozyten und Monozyten-Promonozyten wie bei der normalen histiozytären Zellreifung aus.

Die Bedeutung der Phagozytosefähigkeit der atypischen Histiozyten bei maligner Histiozytose wird in der Literatur unterschiedlich gewertet.

BYRNE und RAPPAPORT (09) erachten die Phagozytosefähigkeit als eines der wichtigsten Diagnosekriterien.

CARBONE et al. (11) weisen bei allen 15 untersuchten Fällen mit maligner Histiozytose eine Phagozytosefähigkeit der neoplastischen Histiozyten nach, während WARNKE et al. (93) bei keinem ihrer untersuchten Fälle einen Hinweis für Phagozytose feststellen.

KADIN et al. (41) beschreiben - bemerkenswert in diesem Zusammenhang - ein T-Zell-Lymphom mit klinopathologischen Ähnlichkeiten mit maligner Histiozytose und Erythrophagozytose der T-Lymphozyten (S. 54).

Bei den hier untersuchten 20 Fällen mit maligner Histiozytose findet man bei 11 Fällen eine positive Erythro- und/oder Leukophagozytose, eine fragliche Phagozytoseaktivität bei 6 Fällen und keinerlei Phagozytose bei 3 Fällen. Verglichen mit dem histologischen Grading kann man bezüglich des Diagnosekriteriums der Phagozytosefähigkeit - ebenso wie das Verhalten des Enzymgehalts abhängig von der Zellreife - eine Zunahme der Phagozytoseaktivität mit steigendem zellulären Differenzierungsgrad der neoplastischen Histiozyten erkennen.

III. Histologisches Grading - klinisches Staging

RAPPAPORT beschreibt 1966 die maligne Histiozytose klinisch mit folgender Erstsymptomatik (72):

- Fieber
- Gewichtsverlust
- Lymphadenopathie
- Hepatosplenomegalie
- Anämie
- Leukopenie

Die maligne Histiozytose manifestiert sich nach seiner Klassifikation morphologisch als systemische, progressive und invasive Proliferation von atypischen Histiozyten im retikulo-endothelialen System.

Trotz des rapiden Verlaufs kann es in kurzer Zeit aber auch zum Befall aller Organe kommen (01),(93),(98).

In einigen Publikationen der letzten Jahre werden auch atypische oder spezielle Formen der malignen Histiozytose beschrieben. So kann die maligne Histiozytose sich als früher und disseminierter Hautbefall manifestieren (01),(44),(76), als lokalisierter Weichteil-Gewebstumor auftreten (95) oder ihre Erstmanifestation in der Milz zeigen mit protrahiertem Verlauf nach Splenektomie (14),(24),(91),(93).

Oftmals werden hämatologische Abnormitäten beschrieben (01),(09),(33),(93), wie Anämie, Leuko- und Thrombopenie. Derartige Abweichungen von den Normwerten kann man auch bei den hier untersuchten Fällen feststellen. Diese Panzytopenie ist als Ausdruck des Milz- und Knochenmarkbefalls und der Phagozytose-Aktivität der atypischen Histiozyten zu verstehen. Selten wird eine leukämische Ausschwemmung der Malignen-Histiozytose-Zellen beschrieben (15).

In dieser Studie wird der Versuch unternommen, zur Erleichterung der klinischen Diagnosestellung eventuelle Korrelationen zwischen dem morphologischen Malignitätsgrad einerseits und den zugehörigen klinischen Befunden andererseits zu eruieren.

A. Alter und Geschlecht der Patienten

Die 20 untersuchten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose im mittleren Durchschnitt 46 Jahre alt (14 - 77 Jahre), die Geschlechterverteilung männlich-weiblich entspricht einem Verhältnis von 3 : 2 (Tab.1, S. 13).

Bei den 7 Patienten mit histologischem Grad 1 (3 weiblich, 4 männlich) trifft man auf ein mittleres Durchschnittsalter von 40 Jahren (15 - 60 Jahre), die 12 Patienten mit histologischem Grad 2 (4 weiblich, 8 männlich) sind im mittleren Durchschnitt 47 Jahre alt (14 - 72 Jahre); die einzige Patientin mit histologischem Grad 3 ist 77 Jahre alt.

B. Klinisches Ausbreitungsstadium

Die 7 Fälle mit histologischem Grad 1 manifestieren sich im klinischen Stadium einmal als Stadium I, dreimal als Stadium III und dreimal als Stadium IV. Von den 12 Fällen mit histologischem Grad 2 entsprechen drei Fälle dem Stadium I, zwei Fälle dem Stadium II, drei Fälle dem Stadium III und vier Fälle dem Stadium IV. Beim einzigen Fall mit histologischem Grad 3 wird das klinische Stadium IV gefunden (Tab. 2, S.14).

Es zeigt sich somit keine Korrelation zwischen histologischem Befund und klinischem Stadium.

C. Muster des Organbefalls

Ein maßgeblicher Lymphknotenbefall bei Diagnosestellung wird bei 19 Patienten gefunden (Tab.3, S. 16/17).

Beim histologischen Grad 1 weist ein Fall befallene Lymphknoten nur oberhalb des Diaphragmas (zervikal, supraklavikulär) auf, vier Fälle Lymphknotenbefall oberhalb und unterhalb des Diaphragmas (v.a. zervikal, axillär, inguinal, paraaortal), ein Fall zeigt eine generalisierte Lymphknotenschwellung und bei einem Fall kann kein Lymphknotenbefall festgestellt werden.

Beim histologischen Grad 2 zeigen 7 Fälle einen Lymphknotenbefall ausschließlich oberhalb des Diaphragmas (v.a. zervikal, axillär, supraklavikulär, mediastinal), 4 Fälle befallene Lymphknoten oberhalb und unterhalb des Diaphragmas (v.a. zervikal, axillär, supraklavikulär, inguinal, paraaortal) und ein Fall mit Befall der paraaortalen Lymphknoten.

Beim einzigen histologischen Grad 3 sind die zervikalen, axillären, supraklavikulären, mediastinalen, retroperitonealen und der Lymphknoten an Leber- und Milzhilus befallen.

Bei 9 Patienten sind schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verschiedene Organe befallen.

Folgender Organbefall läßt sich bei den verschiedenen histologischen Formen diagnostizieren: beim Grad 1 waren das Skelett, die Haut, die Milz, der Intestinaltrakt, das Knochenmark, der Hoden und andere Organe betroffen (Tab. 3).

Beim histologischen Grad 2 weisen je 2 Fälle einen Befall des Skeletts und der Lunge auf, je ein Fall einen Befall des Knochenmarks, der Haut, der Gl. parotis, der Milz und ein Fall zeigt einen Tumor im Oberbauch.

Beim einzigen histologischen Grad 3 diagnostiziert man einen Befall von Leber und Milz.

Die histologischen Subtypen unterscheiden sich somit nicht im Muster des Organbefalls.

Einen interessanten Aspekt bietet die Koexistenz anderer Neoplasien neben der malignen Histiozytose. Beschrieben wird in der Literatur das gleichzeitige Auftreten einer akuten myelomonozytären Leukämie (12), einer chronisch lymphatischen Leukämie (13), (52), (99) und eines Retikulumzellsarkoms (54). Bei vier der hier untersuchten Patienten sind in der Vorgeschichte eine chronisch lymphatische Leukämie, ein Retikulumzellsarkom, ein Korpus-Karzinom des Uterus und ein Schilddrüsen-Karzinom diagnostiziert worden.

Im Bezug auf die Pathogenese wird diskutiert das Auftreten zweier Neoplasien unabhängig voneinander, ebenso aber auch eine gemeinsame Stammzelle beider Neoplasien, wie auch die mögliche Entstehung der malignen Histiozytose als mutagenes Ereignis durch die zytostatische Therapie der anderen, vorangegangenen Neoplasie.

D. Laborwerte

Beim histologischen Grad 1 (7 Patienten) liegen die Werte für LDH in einem Fall und für die alkalische Phosphatase (AP) in 3 Fällen oberhalb des Normwertes (Tab.4, S. 20). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist bei 5 Fällen beschleunigt. Alle anderen in Tabelle 4 aufgeführten Laborwerte zeigen schwankende Abweichungen nach oben/unten bei jeweils geringen Fallzahlen.

Bei 12 Patienten mit histologischem Grad 2 sind die Werte für LDH in drei Fällen und für AP in einem Fall erhöht. Eine Beschleunigung der BSG zeigt sich bei 6 Fällen. Auch hier liegen die sonstigen in Tabelle 4

aufgeführten Laborparameter bei jeweils geringen Fallzahlen oberhalb bzw. unterhalb der Normgrenze.

Beim einzigen histologischen Grad 3 beobachtet man erhöhte Werte nur für LDH, AP und BSG; die übrigen Laborwerte liegen im Normbereich.

E. Ansprechen auf Therapie

Trotz des umfangreichen Einsatzes von Bestrahlung, Operation und Polychemotherapie tritt bei der Mehrzahl der Patienten eine Progression der malignen Histiozytose ein (Tab.8, S. 34).

Beim histologischen Grad 1 sind bei den 7 Patienten 6 Todesfälle zu verzeichnen: ein Fall tumorunabhängig mit Teilremission, ein Fall mit Vollremission bei fraglicher Todesursache und 4 Todesfälle bei Progression. Der einzig lebende Patient mit Vollremission ist am Ende des Überwachungszeitraumes dieser Studie außer Beobachtung.

Von den 12 Patienten mit histologischem Grad 2 versterben 7 Patienten: ein Fall mit Teilremission außer Beobachtung (Anfrage später beim Hausarzt) und 6 Fälle mit Progression. 5 Patienten sind am Ende des Überwachungszeitraumes noch am Leben: 2 Fälle mit Vollremission, je ein Fall mit Teilremission und Rezidiv, ein Fall außer Beobachtung.

Beim einzigen Fall mit histologischem Grad 3 lebt die Patientin am Ende des Beobachtungszeitraumes mit dem Ergebnis einer Teilremission.

Es läßt sich somit kein unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp nachweisen.

F. Überlebenswahrscheinlichkeiten

Bei den 7 Patienten mit histologischem Grad 1 sinkt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit trotz der verschiedenen klinischen Staging-Bewertungen schon 5 bzw. 10 Monate nach Diagnosestellung auf 23 % (Vergleiche Abschnitt B: Klinisches Ausbreitungsstadium, S. 44 und Tab. 9, S. 35).

Ein langsamerer Abfall der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit läßt sich beim histologischen Grad 2 und 3 beobachten (siehe Tab. 9, S.35) trotz der auch hier unterschiedlich verteilten klinischen Stadien (S.44). Nach Diagnosestellung liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Monaten noch bei 100 %, bei 73 % nach 10 Monaten; sie sinkt nach 15 Monaten auf 62 % und nach 20 Monaten auf einen Wert von 25 %. Nach 55 Monaten liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit weiterhin bei 25 %.

Einen direkten Zusammenhang zwischen histologischem Grading und klinischem Stadium kann man aus den Ergebnissen dieser Studie nicht schlußfolgern; einerseits, da die Fallzahl von 20 Patienten für repräsentative Angaben zu gering ist, andererseits, da das histologische Grading nur anhand eines einzigen Biopsats vorgenommen wurde.

DUCATMAN et al. (19) finden bei den von ihnen untersuchten 20 Fällen ein weites Spektrum an zytologischen Anaplasien sowohl bei den verschiedenen Fällen, als auch innerhalb eines individuellen Falles: verschiedene Differenzierungsgrade der neoplastischen Histiozyten der malignen Histiozytose innerhalb eines Biopsates bzw. in verschiedenen Organen.

Somit kann eine Prognose für Krankheitsausbreitung und -verlauf aus dem histologischen Grading nicht interpretiert werden.

IV. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Auf Grund der klinisch oft ähnlichen Krankheitsbilder ist es von entscheidener Bedeutung, hinsichtlich Therapie und Prognose eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen neoplastischen und reaktiven Erkrankungen auf der Ebene von oft aufwendigen histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen zu ziehen.

Die folgenden Erkrankungen müssen dabei in die differentialdiagnostischen Untersuchungen einbezogen werden:

A. Histiozytosis X : (04),(08),(20),(46),(50),(68),(69),(78),(94)

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine Proliferation histiozytoider Zellen mit LANGERHANS-Zellgranula. Es kommt zur Ausbildung von histiozytoiden Granulomen, die teilweise Lipoideinlagerungen aufweisen.

Die akute Form der Histiozytosis X zeigt einen disseminierten Organbefall (LETTERER-SIWE), bei den chronischen Formen kann es zum Befall eines Organs (eosinophiles Granulom) oder mehrerer Organe (HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN) kommen.

Bei allen drei Formen finden sich die gleichen histologischen Kriterien: eine granulomatöse Formation mit Infiltration und Proliferation von atypischen Histiozyten.

Bezüglich der Pathogenese wird eine diffuse Histiozytose oder eine atypisch verlaufende Immunantwort mit reaktiven Prozessen bei einer evtl. gestörten T-Zellimmunität diskutiert.

Differentialdiagnostisch interessant ist gegenüber der malignen Histiozytose speziell der Typ LETTERER-SIWE, da diese Form ein ähnliches klinisches Bild incl. Erstsymptomatik zeigt.

Histologisch imponieren die LANGERHANS-Zellen, die typischen Histiozyten bei der Histiozytosis X. Sie zeigen ein relativ breites, feingranuläres, rosa Zytoplasma, das oft vakuolisiert ist. In den mononukleären Zellen findet man eine charakteristische Organelle, die LANGERHANS-Granula.

Elektronenmikroskopisch gleichen die LANGERHANS-Zellen den Histiozyten: die unregelmäßige Zytoplasmamembran, ein oft gelappter, eingebuchteter Kern mit irregulärem Chromatin, ein bis drei Nukleoli, die verschiedene Anzahl von Lysosomen, Phagosomen, Fett und Glykogen. Die LANGERHANS-Granula sind dicke, gelappte Strukturen von verschiedener Länge mit einer zentralen hellen Linie. An der begrenzenden Membran befinden sich vesikuläre Expansionen und trilaminäre Membranschlingen.

Die immunhistochemischen Marker der LANGERHANS-Zellen sind die positiven Reaktionen für Fc-Rezeptoren für IgG, S-100-Protein und Antikörper gegen T-Lymphozyten, die positiven oder negativen Reaktionen für saure Phosphatase und Esterase, die negative Reaktion für Lysozym. Phagozytose wird nur selten beobachtet.

Für die Diagnosestellung der Histiozytosis X ist der Nachweis von LANGERHANS-Granula entscheidend. Bei der malignen Histiozytose beobachtet man jedoch keine LANGERHANS-Granula, keine auffallende Erythrophagozytose, stärkere Zellatypien und andere immunhistochemische Reaktionen.

B. M. HODGKIN : (18),(21),(42),(45),(74),(79),(80),(81),(82)

Auffallend bei dieser Neoplasie ist die Proliferation von HODGKIN-Zellen mit einem bevorzugten Befall des retikuloendothelialen Systems, des Knochenmarks und der Lunge. Oft lassen sich zusätzlich Chromosomenmarker als Hinweis auf die monoklonale Herkunft dieser Zellen darstellen.

Die mononukleären neoplastischen Zellen werden HODGKIN-Zellen genannt, die multinukleären STERNBERG-Riesenzellen. Beide Formen weisen zelluläre Aneuploidie auf.

Speziell der lymphozytenarme Typ des M. HODGKIN ist von differentialdiagnostischer Bedeutung, da dieser Typ ähnliche Erstsymptome und einen ähnlichen Verlauf wie die maligne Histiozytose aufweist.

Histologisch findet sich bei diesem lymphozytenarmen Typ eine diffuse Fibrose mit allgemeiner Zellverarmung, wenigen STERNBERG-Riesenzellen und einer irregulären Verteilung von retikulären Fasern oder die retikuläre Form mit einem auffallenden Zellreichtum in Form von vielen pleomorphen, anaplastischen STERNBERG-Riesenzellen, häufig atypische Mitosen und einer geringgradigen Fibrose. Der fibröse und der retikuläre Typ liegen evtl. auch nebeneinander vor.

C. Echtes histiozytäres Lymphom : (25),(39),(90)

" Maligne Lymphome " mit histiozytären Zellen werden in der Literatur als " echte histiozytäre Lymphome " bezeichnet.

Histologisch weisen sie eine diffuse und dichte Gewebsinfiltration auf. Die histiozytenähnlichen Zellen besitzen ein blasses Zytoplasma, scharfe Zellgrenzen, große runde, nierenförmige oder gezähnte Kerne und eine prominente Kernmembran.

Im Elektronenmikroskop stellen sich große Zytoplasmavakuolen, deutliche GOLGI-Apparate, ein blasses Chromatin und oft exzentrisch liegende Nukleoli dar. Evtl. beobachtet man Phagozytoseaktivität, eine Zellkohäsivität ist nicht vorhanden. Die multivesikulären Körper im Zytoplasma weisen auf den histiozytären Ursprung der neoplastischen Zellen hin.

Immunhistochemisch findet man die typischen Marker histiozytärer Zellen: die positive Reaktion für unspezifische Esterase, Alpha-1-Antichymotrypsin, alpha-1-Antitrypsin, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, C3- und Fc -Rezeptoren; die Reaktion für Lysozym und für die Phagozytose-Aktivität ist - abhängig von der Zelldifferenzierung - positiv oder negativ; intrazytoplasmatische Immunglobuline, J-Ketten, Rezeptoren für Ig-Oberflächenmarker, Peroxidase, Naphtol-AS-D-Chloracetat-Esterase reagieren sämtlich negativ.

D. Malignes fibröses Histiozytom : (07),(26),(57),(59),(61),(97)

Histogenetisch handelt es sich hier um ein primär pleomorphes Sarkom mit fibroblastischer Differenzierung (mit Produktion von Kollagen) oder mit histiozytärer Differenzierung (mit Phagozytose von Leukozyten und Erythrozyten). Weitere Varianten stellen die myxoide und die entzündliche Form dar. Das maligne fibröse Histiozytom manifestiert sich v.a. im Weichteilgewebe mit einem unterschiedlichen Verhältnis der oben genannten Zelltypen.

Histologisch sind eine klassische und seltene Formen beschrieben.

Bei der klassischen Form finden sich spindelzellige (=fibroblastenähnliche) und runde (=histiozytenähnliche) Zellen in storiformer Anordnung, begleitet von pleomorphen Riesenzellen und Entzündungszellen.

Die selteneren Formen sind sowohl monomorph, also mehr fibroblastenähnliche Zellen (pleomorphes Fibrosarkom) oder mehr histiozytenähnliche Zellen (Retikulumzellsarkom, malignes Histiozytom), als auch von myxoider Struktur mit v.a. myxoidem Stroma, oder osteoklastenähnliche Varianten mit malignen Riesenzellen, oder xanthomatöse und akut entzündliche Varianten (malignes Xanthogranulom, Xanthosarkom, entzündlich fibröses Histiozytom).

Für die Differentialdiagnose gegenüber der malignen Histiozytose ist v.a. die Morphologie und Immunhistochemie der histiozytenähnlichen Zellen von Bedeutung.

Die mono- oder pleomorphen, vielkernigen Riesenzellen zeigen zentral oder exzentrisch liegende blasse Kerne, reichlich Zytoplasma, typische und atypische Mitosen, zahlreiche Lysosomen, aber keine LANGERHANS-Granula. Sowohl Erythrozyten als auch Leukozyten werden phagozytiert.

Die Reaktion für Alpha-1-Antichymotrypsin ist stark positiv und zwar öfter und spontaner als für Lysozym. Bei der malignen Histiozytose hingegen reagiert Alpha-1-Antichymotrypsin nur einfach positiv. Positive Reaktionen zeigen auch Lysozym und die tartrat-resistente saure Phosphatase als differentialdiagnostisches Kriterium für den Nachweis des histiozytären Zellursprungs. Zusätzlich läßt sich eine verstärkte antigene Aktivität beobachten.

Als Abgrenzung zur malignen Histiozytose läßt sich v.a. die Reaktionsverteilung von Alpha-1-Antichymotrypsin und Lysozym verwerten : beim malignen fibrösen Histiozytom reagiert Alpha-1-Antichymotrypsin stärker positiv als Lysozym, bei der malignen Histiozytose ist die Reaktion für Alpha-1-Antichymotrypsin und für Lysozym gleich stark positiv (57),(61) - im Gegensatz zu den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen. Alpha-1-Antichymotrypsin kann daher eine nicht unerhebliche Bedeutung bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Sarkomen und bei der Diagnosestellung des malignen fibrösen Histiozytoms beigemessen werden.

E. Haarzell - Leukämie : (06),(49),(55),(75)

Klinisch imponiert die Haarzell-Leukämie (=leukämische Retikuloendotheliose) v.a. durch massive Splenomegalie, evtl. mit mäßiger Hepatomegalie und Panzytopenie. Die im Blut zirkulierenden Haarzellen sind durch typische zytoplasmatische, filamentöse Ausläufer gekennzeichnet; es zeigt sich so das Bild einer abnormen zellulären Proliferation des hämatopoetischen Systems mit Zellen, die größer wirken als die Lymphozyten. In der Milz erkennt man die typische Infiltration der roten Pulpa.

Der Zellursprung bei der Haarzell-Leukämie ist in der Literatur umstritten. Immunologisch überwiegen die Eigenschaften von B-Lymphozyten.

Bei histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen fallen zarte, oft verzweigte zytoplasmatische Fortsätze auf, die wie eine villöse Oberflächenstruktur erscheinen. Der ovale, eingebuchtete Kern zeigt dichtes Chromatin und einen kleinen Nukleolus. Das reichliche Zytoplasma besitzt ein rauhes und enges Membranprofil; ansonsten finden sich Monoribosomen, viele Mitochondrien, oft gut differenzierte GOLGI-Felder, Lysosomen und eine große Zahl an verschieden großen intrazytoplasmatischen Vesikeln. LANGERHANS-Granula, Mitosen und Phagozytose werden nicht beobachtet.

Zytochemische Charakteristika sind die positiven Reaktionen für saure Phosphatase und tartrat-resistente saure Phosphatase, die schwach positive Reaktion für unspezifische Esterase und der fehlende Nachweis von Lysozym, Peroxidase, β -Glucuronidase und Chloroacetat-Esterase.

Therapeutisch gesehen ist bei der Haarzell-Leukämie die Splenektomie ausreichend und erfolgversprechend - im krassen Gegensatz zu anderen Leukämieformen.

F. Monozytenleukämie : (16),(31),(55),(73)

Die Monozytenleukämie wird als Sonderform der leukämischen Entartungen der granulozytären, nicht der retikuloendothelialen Zellreihe klassifiziert, da die granulozytären und monozytären Elemente im Knochenmark eine gemeinsame Stammzelle (CFU-GM) besitzen. Es kommt zu einer Ausschwemmung von reifen Monozyten und deren unreifen Vorstufen aus dem Knochenmark.

Histologisch betrachtet weisen die großen Zellen fingerartige Zytoplasmaausstülpungen auf, häufig auch phagozytierte Thrombozyten und Erythrozyten. Der Kern ist groß, irregulär geformt, gelappt oder segmentiert, häufig mit Kerntaschen, mit großen Nukleolen und wenig dichtem Chromatin, das gleichmäßig verteilt und entlang der Kernmembran schmal verdichtet ist. Im Elektronenmikroskop sieht man im Zytoplasma zahlreiche,

oft große, abnorm figurierte Mitochondrien, viele Ribosomen, abnorm geformte Granula und vermehrt Fibrillenbündel; die GOLGI-Zone ist groß und oft multizentrisch, mit vielen Vesikeln und Vakuolen in der Umgebung.

Der Nachweis des Ursprungs von einer myeloischen - nicht retikuloendothelialen - Stammzelle im Knochenmark erfolgt auf immunhistochemischem Wege: die Reaktionen für NaF-hemmbar Naphtol-AS-Acetatesterase und saure Phosphatase sind positiv, für Peroxidase und Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase schwach positiv. Letztere Enzymreaktion gilt als charakteristisches Kriterium der myeloischen Zellen.

Klinopathologisch ist der Verlauf der Monozytenleukämie durch den Befall des retikuloendothelialen Systems mit einer Zerstörung der Organstruktur geprägt. Daraus erklären sich auch die Symptome wie Anämie, Granulozytopenie mit Infektionen, Thrombozytopenie mit Blutungen und Zeichen des Organzerfalls. Der Verlauf kann akut oder chronisch sein mit variablen Überlebenszeiten.

G. Non - HODGKIN - Lymphome : (29),(40),(41),(49),(67).

- Die große Zahl der Lymphomtypen innerhalb der Non-HODGKIN-Reihe wird von vielen Autoren unterschiedlich eingeordnet und definiert. Hier sei die Beschreibung der Klassifikationen auf für die Differentialdiagnose " Maligne Histiozytose " interessante Fälle beschränkt.

RAPPAPORT teilt die malignen Lymphome anhand ihrer Manifestationsmodi ein, nämlich diffus oder nodulär. Histologisch beschreibt er fünf Zelltypen: gut differenziert lymphozytisch, kaum differenziert lymphozytisch, einen Mischtyp, histiozytisch und undifferenziert.

LUKES und COLLINS differenzieren histologisch B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Non-B-Non-T-Lymphozyten, einen histiozytären und einen undifferenzierbaren Typus. Das histiozytische Lymphom besitzt Zellen mit charakteristischen funktionellen und zytochemischen Eigenschaften der Zellen der histiomozytären Serie.

LENNERT führte die " Kiel-Klassifikation " maligner Lymphome ein (49), auf welche hier nicht näher eingegangen werden soll. Zusätzlich unterscheidet er verschiedene Sarkome nicht-lymphozytären Ursprungs: dazu gehören die Sarkome von histiozytären , fibroblastischen, dendritischen und interdigitierenden Retikulumzellen, das Sarkom von Sinusendothelialzellen und das maligne Neoplasma von Monozyten und deren Vorläufern.

DORFMANN beschreibt follikuläre und diffuse Lymphome, wobei letztere den histiozytären Lymphomen entsprechen.

Nach der WHO - Klassifikation erfolgt die Einteilung der Non-HODGKIN-Lymphome in Lymphosarkome (nodulär oder diffus), Mycosis fungoides, Plasmazytom, Retikulumzellsarkom und unklassifizierbare maligne Lymphome.

H. Malignes Lymphom plus Erythrophagozytose, die maligne Histiozytose simulierend : (40)

Hier werden Fälle beschrieben mit einem malignen Lymphom und einem klinopathologisch ähnlichen Bild wie bei der malignen Histiozytose.

Auffallend ist die pathologische Aktivierung von BENIGNEN Histiozyten mit deutlicher Erythrophagozytose im retikuloendothelialen System bei einem gleichzeitig bestehenden disseminierten Lymphom vom T-Zelltyp.

Diese Lymphome sind zytologisch charakterisiert durch die Bildung von E-Rosetten und dem positiven Nachweis von saurer Phosphatase.

Pathogenetisch wird dieses Krankheitsphänomen durch eine Unterwanderung der Funktion normaler T-Lymphozyten durch neoplastische T-Lymphozyten erklärt. Dadurch werden von den neoplastischen T-Zellen vermehrt Lymphokinine produziert, die als makrophagenaktivierende Faktoren gelten.

Somit läßt sich die PARANEOPLASTISCHE Erythrophagozytose durch die BENIGNEN Histiozyten relativ leicht erklären.

I. Erythrophagozytierendes T-gamma-Lymphom : (41)

Es handelt sich hier um ein T-Zell-Lymphom mit klinopathologisch ähnlichen Befunden wie bei der malignen Histiozytose.

Pathogenetisch gelingt der immunologische Nachweis des Zellursprungs aus einer Subpopulation von Post-Thymus-Lymphozyten (T-gamma-Zellen) aus der Milz und dem Paracortex des Lymphknotens.

Diese Zellen weisen sämtlich positive Oberflächenrezeptoren für Erythrozyten, IgG, E-Rosetten und Fc-Rezeptoren auf; letztere gelten als Hinweis für eine Erythrophagozytose-Aktivität.

Zytochemisch imponiert die negative Reaktion für Myeloperoxidase und unspezifische Esterase, also der Ausschluß des myeloiden und mono- oder histiozytären Zellursprungs. Die Reaktion für tartrat-resistente saure Phosphatase hingegen ist positiv, wie sie typisch ist für T-Lymphozyten.

K. Selbst-heilende Retikulohistiozytosis : (27)

Diese perinatale Erkrankung ist geprägt durch einen plötzlichen und rapiden Befall der Haut mit einer nodulären Anordnung von benignen Histiozyten. Die Hautknoten treten genauso plötzlich auf, wie sie - ohne Rezidivneigung - dann wieder verschwinden.

Histologisch sieht man große, oft multinukleäre retikuloide Zellen mit reichlichem, eosinophilem Zytoplasma und einer unregelmäßigen oder eingezogenen Kernmembran. Mitosen sind vorhanden und evtl. PAS-positive Granula. Im Elektronenmikroskop lassen sich drei charakteristische Organellen nachweisen: LANGERHANS-Granula, myelinähnlich geschichtete Granula und lysosomenähnliche feste Granula. Somit sind diese Zellen als LANGERHANS-Zellen zu klassifizieren und die selbst-heilende Retikuloendotheliose den reaktiven Histiozytosen zuzuordnen, im Rahmen der Histiozytosis X sozusagen als benigne Variante der LETTERER-SIWE-Form.

L. Atypische Histiozytose : (22)

Bemerkenswert erscheint hier die kutane, nodulär-ulzerierende Proliferation von atypischen neoplastischen Histiozyten mit einer gleichzeitigen, pleomorphen Entzündung. Die atypische Histiozytose imponiert klinisch durch einen spontanen Rückgang und ein spontanes Wiederauftauchen ohne systemische Verbreitung.

Bei der histologischen Untersuchung werden atypische mono- und multinukleäre Riesenzellen, eine polymorphe Entzündung, oft mit Fibrose und eine epitheliomatische Hyperplasie gefunden. Die mononukleären Riesenzellen haben einen ovalen, nierenförmigen, hufeisenähnlichen oder ringförmigen Kern und eine prominente blasse, PAS-positive und Diastase-resistente Zone im paranukleären Areal; Phagozytose wird ebenfalls beobachtet. Bei den multinukleären Riesenzellen sieht man verdicktes Chromatin entlang der Kernmembran, verschieden viele Nukleoli und viele Mitosen. Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten treten im Rahmen der entzündlichen Komponente auf.

Im Elektronenmikroskop findet man in den großen runden, ovalen oder polygonalen Zellen viele zytoplasmatische Organellen, rauhes endoplasmatisches Retikulum, Polyribosomen, viele Mikrotubuli und Mikrofilamente, prominente, oft multiple Nukleoli und evtl. große Phagolysosomen. Zellkohäsivität und LANGERHANS-Granula sind nicht erkennbar.

Histologisch und immunhistochemisch läßt sich ein T- oder B-Zell-Prozeß bei der atypischen Histiozytose ausschließen, da der Nachweis von E-Rosetten-Formationen und zytoplasmatischen oder oberflächlichen Immunglobulinen negativ ausfällt, der Nachweis für Fc- und Komplement-Rezeptoren jedoch positiv. Bewiesen wird dagegen der histiozytäre Zellursprung durch die positiven Reaktionen für Erythrozytenphagozytose, Lysozym und saure Phosphatase und die fehlende Zellkohäsivität.

Diese Ergebnisse dokumentieren die Aneuploidie und den klonalen Ursprung der Zellen.

Bei der differentialdiagnostischen Betrachtung kann die maligne Histiozytose aufgrund der anderen Erstsymptomatik und dem rapid fatalen Verlauf weitgehend ausgeschlossen werden.

M. Lymphohistiozytäre Retikulose : (3)

Diese seltene Erkrankung tritt v.a. bei Kindern und familär gehäuft auf. Die Erstsymptomatik und der Verlauf sind ähnlich wie bei der malignen Histiozytose, zusätzlich läßt sich eine Hyperlipidämie feststellen.

Gute therapeutische Erfolge mit möglicher Vollremission werden mit Epipodophyllotoxin VP 16-213 erreicht, trotz des Organbefalls mit Lymphozyten und Histiozyten.

Jedoch wird eine auffallende klinopathologische Ähnlichkeit mit der malignen Histiozytose des Erwachsenen beobachtet, so daß hier ein evtl. altersabhängiges Spektrum e i n e r Krankheit diskutiert wird.

Die histologischen Kriterien dieser Zellen umfassen Reifeunterschiede der Zellen, Erythrophagozytose-Aktivität und eine erhöhte Anzahl von atypischen Histiozyten und Lymphozyten. Oft besteht zusätzlich eine erythroide Hyperplasie.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Begriff " Maligne Histiozytose " wurde 1966 von RAPPAPORT (72) eingeführt als Beschreibung eines Zustandes der "systemischen, progressiven und invasiven Proliferation von atypischen Histiozyten".

20 Fälle von maligner Histiozytose aus dem Zeitraum Januar 1974 bis März 1983, die an der Medizinischen Klinik der Universität München betreut wurden, wurden nachuntersucht. Voraussetzung hierfür war, daß zumindest Paraffin-Schnitte für die erneute histologische Beurteilung zur Verfügung standen. Bei 17 Patienten wurden zusätzlich die folgenden immunhistochemischen Untersuchungen vorgenommen: Lysozym, Alpha-1-Antichymotrypsin, Alpha-1-Antitrypsin, S-100-Protein, IgG, IgA und IgM. Aufgrund morphologischer Merkmale am histologischen Präparat wurde ein pathologisches Grading durchgeführt; die Fälle wurden in die drei histologischen Malignitätsgrade G I, G II und G III eingeteilt. Die histologischen Formen G I - G III wurden mit den zytochemischen und immunhistochemischen Befunden verglichen.

Die wichtigsten klinischen Befunde wurden retrospektiv ausgewertet und zwar: Klinisches Ausbreitungsstadium bei Diagnosestellung; Muster des Organbefalls; Laborbefunde; Ansprechen auf die Behandlung und Krankheitsverlauf.

Eine Korrelation zwischen histologischem Grading und klinischen Parametern konnte nicht nachgewiesen werden.

L I T E R A T U R

- 01 ABELE D Histiocytic medullary reticulosis.
GRIFFIN T Report of 2 cases and review of 83 cases
Arch Dermatol 106:319 (1972)
- 02 ALEXANDER M Chemotherapy of malignant histiocytosis
DANIELS J in adults
Cancer 39:1011 (1977)
- 03 AMBRUSO D Successfull treatment of lymphohistio-
HAYS T cytic reticulosis with phagocytosis with
ZWARTJES W epipodophyllotoxin VP 16-213
TUBERGEN D Cancer 45:2516 (1980)
FAVARA B
- 04 BRAUN-FALKO O Dermatologie und Venerologie
PLEWIG G Springer Verlag 1984, pp. 955 ff
WOLFF H
- 05 BRIGGS R Lysozyme in bone marrow and peripheral
PERILLIE P blood cells
FINCH S J Histochem Cytochem Vol. 14, No.2 (1965)
- 06 BURKE J Hairy cell leucemia (Leucemic reticulo-
BYRNE G endotheliosis)
RAPPAPORT H I.A clinical pathologic study of 21 patients
Cancer 33:1399 (1974)
- 07 BURNS B Tumours of the mononuclear phagocyte
EVANS W system : A review of clinical and patho-
logical features
Am J Haematol 13:171 (1982)
- 08 BUSS H Maligne Histiozytose, histiozytisches
CAESAR R Lymphom
ECKHARDT TH Pathologie 1, Springer Verlag 1984
FISCHER R
- 09 BYRNE G Malignant histiocytosis
RAPPAPORT H Gann Monograph of Cancer-Research 15:145
(1966)
- 10 CARBONE A Blood and bone marrow findings in
VOLPE R malignant histiocytosis
Haematologica Vol. 66, No. 4 (1981)

- 11 CARBONE A A cytochemical and immunohistochemical
MICHEAU CH approach to malignant histiocytosis
CAILLAUD J Cancer 47:2862 (1981)
CARLU CH

- 12 CASTOLDI G Acute myelomonocytic leucemia terminating
GRUSOVIN G in histiocytic medullary reticulosis
GIANLUIGI G Cancer 40:1735 (1977)
SCAPOLI M
GUALANDI M
SPANEDDA R
ANZANEL D

- 13 CHESNEY T Malignant histiocytosis complicating
FLORENDO N chronic lymphatic leucemia
BENTLEY T Blood 52 (Suppl.) :243 (1978)
SEXTON H

- 14 CIVIN H Histiocytic medullary reticulosis : report
GOTSHALK H of 2 cases
OKAZAKI K Arch Intern Med 94:375 (1954)

- 15 CLARC B Histiocytic medullary reticulosis pre-
DAWSON P senting with a leucemic blood picture
Am J Med 47:314 (1969)

- 16 CLINE M Review and reevaluation of the histiocytic
GOLDE D disorders
Am J Med 55:49 (1973)

- 17 COSTA J Peripheral T-cell lymphoma with pulmonary
JAFFE E involvement and erythrophagocytosis
TSOKO M Lab Invest 42:12 (1980)
COSSMAN J
FAUCI A

- 18 DIEHL V Characteristics of HODGKIN's disease
KIRCHNER H derived cell lines
BURRICHTER H Cancer Treat Rep 66:615 (1982)
STEIN H
FONATSCH C

- 19 DUCATMAN B Malignant histiocytosis. A clinical,
WICK M histologic and immunohistochemical study of
MORGAN T 20 cases
BANKS P Hum Pathol 15, No. 4 (1984)
PIERRE R

- 20 FAVARA B Histiocytosis X
McCARTHY R Human Pathol 14:663 (1983)
MIERAU G

- 21 FISHER R Antigen representation by HODGKIN's
COSSMAN J disease cells
DIEHL V J Immunol 135 (5):3568 (Nov. 1985)
VOLKMAN D
- 22 FLYNN K Regressing atypical histiocytosis.
DEHNER L A cutaneous proliferation of atypical
GAJL-PECZALSKA K neoplastic histiocytes with unexpected-
DAHL M ly indolent biologic behavior
RAMSEY N Cancer 42:959 (1982)
WANG N
- 23 FRENZEL H Maligne Histiozytose im Kindesalter
SCHMITT-GRÄFF A Verh Dtsch Ges Path 67:490 (1983)
BORCHARD F
GÖBEL U
JÜRGENS H
- 24 FRIEDMAN R Histiocytic medullary reticulosis
STEIGBIGEL N Am J Med 38:130 (1965)
- 25 FUKUWARA F True histiocytic lymphoma
TANIGUCHI S Arch Dermatol 116:915 (1980)
OGUCHI M
KOMURA J
TAKIUCHI H
SHIRAKAWA S
- 26 GROULS V Nachweis der tartrat-resistenten sauren
STIENS R Phosphatase in malignen fibrösen Histio-
zytomen
Pathologe 6:24 (1985)
- 27 HASHIMOTO K Self-healing reticulohistiocytosis
GRIFFIN D Cancer 49:331 (1982)
KOHSBAKI M
- 28 HUHN D Classification of normal und neoplastic
THIEL E lymphatic cells by using acid phosphatase
ROOT H and esterase
Klin. Wschr. (in press)
- 29 HUHN D Nicht-HODGKIN-Lymphome: einige aktuelle
Aspekte der klinischen Diagnostik und
Therapie
Klin.Wschr. 61:435 (1983)
- 30 HUHN D Malignant histiocytosis
MEISTER P Klin. Wschr 58:31 (1980)
WILMANN S W
- 31 HUHN D Monozytenleukämie
SCHMALZL F Dtsch Med Wschr 96:1594 (1971)
DEMMLER K
- 32 HUHN D Therapy of malignant histiocytosis
Haematol and Blood Transfusion 27:211 (1981)

- 33 HUHN D Malignant histiocytosis
 MEISTER P Cancer 42:1341 (1978)

- 34 HUHN D Malignant histiocytosis
 MEISTER P Dtsch Med Wschr 103:55 (1978)
 THIEL E
 BARTL R
 THEMEL H

- 35 ISAACSON P Malignant Histiocytosis of the Intestine:
 O'CONNOR N a T-cell Lymphoma
 SPENCER J Lancet 8457:688 (1985)

- 36 ISAACSON P Primary gastrointestinal lymphomas:
 WRIGHT D a classification of 66 cases.
 JUDD M Cancer 43:1805 (1979)
 MEPHAM B

- 37 ISAACSON P Alpha-1-Antitrypsin in human macrophages
 JONES D J Clin Pathol 34:982 (1981)
 MILLWARD-SADLER G
 JUDD M
 PAYNE S

- 38 ISAACSON P Malignant histiocytosis of the Intestine:
 JONES D report of three cases with immunological
 SWORN M and cytochemical analysis
 WRIGHT D J Clin Pathol 35:510 (1982)

- 39 ISAACSON P Malignant lymphoma of true histiocytic
 WRIGHT D (monocyte/macrophage) origin
 JONES D Cancer 51:80 (1983)

- 40 JAFFE B Malignant lymphoma and erythrophagocytosis
 COSTA J simulating malignant histiocytosis
 FAUCI A Am J Med 75:741 (1983)
 COSSMAN J
 TSOKOS M

- 41 KADIN M Erythrophagocytic T-gamma-Lymphoma: a clino-
 KAMOUN M pathologic entity resembling malignant histiocytosis
 LAMBERG J N Engl J Med 304:648 (1981)

- 42 KAPLAN H HODGKIN's disease: Unfolding concepts
 concerning its nature, management and
 prognosis
 Cancer 45:2439 (1980)

- 43 KLOCKARS M Elevated muramidase levels in histiocytic
 SELROOS O medullary reticulosis (Cont.)
 N Engl J Med 294:901 (1976)

- 44 KOJIRO K Atypical malignant histiocytosis
 ISOMURA T Arch Pathol Lab Med 105:317 (1981)
 OHTSU N
 HACHISUKA N
 NOGUCHI L
 KAWAI K

- 45 KORTMANN C Interleukin-1 activity constitutively
BURRICHTER H generated by HODGKIN derived cell lines.
JOHN G I. Measurement in a human lymphocyte
DIEHL V co-stimulator assay
PETER H Immunobiology 166:318 (1984)
- 46 LAHEY M Histiocytosis X - an analysis of pro-
gnostic factors
J Pediatr 87:184 (1975)
- 47 LAMPERT I Malignant histiocytosis:
CATOVSKY D a clinopathological study of 12 cases
BERGIER N Br J Haematol 40:65 (1978)
- 48 LAURIOLA L Detection by S-100-immunolabelling of
MICHETTI F interdigitating reticulum cells in
STOLFI V human thymomas
TALLINI G Virchows Arch (Cell Pathol) 45:187 (1984)
COCCHIA D
- 49 LENNERT K Malignant lymphomas other than HODGKIN's
disease
Springer Verlag 1984
- 50 LICHTENSTEIN L Histiocytosis X
Arch Pathol 56:84 (1953)
- 51 MANN R Relationship of lysozyme to histiocytic
MENDELSON G differentiation in malignant histiocytosis
EGGLESTON J (abstract)
Lab Invest 40:270 (1979)
- 52 MANOHARAN A Histiocytic medullary reticulosis com-
CATOVSKY D plicating chronic lymphatic leucemia:
LAMPERT I malignant or reactive ?
AL-MASHADHANI Scand J Haematol 26:5 (1981)
GORDON-SMITH E
GALTON D
- 53 MANOHARAN A Histiocytic medullary reticulosis
CATOVSKY D re-visited
Haematol and Blood Transfusion 27:205 (1981)
- 54 MARSHALL A Malignant histiocytosis with associated
REVELL P " reticulum cell sarcoma "
J Pathol 122:9 (1977)
- 55 MATHÉ G Histological and cytological typing of
RAPPAPORT H neoplastic diseases of haematopoetic and
O'CONNOR N lymphoid tissue
WHO International and Histological
Classification of Tumours No. 14 Geneve
1976
- 56 MEISTER P Immunohistochemical markers of histiocytic
NATHRATH W tumours
Human Pathol 11:300 (1980)

- 57 MEISTER P Immunhistochemische Markierung histio-
NATHRATH W zytärer Tumorzellen
KONRAD E Verh Dtsch Ges Pathol 64:441 (1980)
PERMANETTER W
- 58 MEISTER P Immunhistochemische Methoden bei der
Diagnostik von Weichgewebstumoren
Pathologie 5:90 (1984)
- 59 MEISTER P Malignant fibrous histiocytoma:
KONRAD E Histological patterns and cell types
NATHRATH W Path Res Pract 168:193 (1980)
EDER M
- 60 MEISTER P Malignant histiocytosis:
HUHN D Immunohistochemical characterization on
NATHRATH W paraffin-embedded tissue
Virchows Arch A Pathol Anat and
Histol 385:233 (1980)
- 61 MEISTER P Immunohistochemical characterization of
NATHRATH W histiocytic tumours
Diagnostic Histopathology 4:79 (1981)
- 62 MENDELSON G Relationship of lysozyme (muramidase) to
EGGLESTON J histiocytic differentiation in malignant
MANN R histiocytosis
Cancer 45:273 (1980)
- 63 MOORE B A soluble protein characteristic of
nervous system
Biochem Biophys Res Commun 19:739 (1965)
- 64 MOTOI M Lysozymnachweis in histiozytischem Reti-
SCHWARZE E kulum Sarkom und maligner Retikulose
STEIN H Verh Dtsch Ges Pathol 62:514 (1978)
- 65 MOTOI M Demonstration of lysozyme, alpha-1-antichymo-
STEIN H trypsin, alpha-1-antitrypsin, albumin and
LENNERT K transferrin with the immunoperoxidase method
in lymph node cells.
Virchows Arch B Cell Path 35:73 (1980)
- 66 NAKAJIMA T An immunoperoxidase study of S-100 protein
WATANABE S distribution in normal and neoplastic tissues
SATO Y Am J Surg Pathol 6:715 (1982)
KAMEYA T
HIROTA T
SHIMOSATO Y

- 67 NATHWANI B A critical analysis of the classifications of Non-HODGKIN's lymphomas
Cancer 44:347 (1979)
- 68 NEZELOF CH
FRILEUX-HERBET F
CRONIER-SACHOT J Dissiminated histiocytosis X
Cancer 44:1824 (1979)
- 69 OSBRAND M
LIPTON J
LAVIN PH
LEVEY R
VAVTER G
GREENBERGER J
McCAFFREY R
PARKMAN R Histiocytosis X
N Engl J Med 304:146 (1981)
- 70 ØSTER-JØRGENSEN E
RØNNE M
JENSEN N
GRUNNERT N Malignant histiocytosis
Scand J Haematol 30:167 (1983)
- 71 PERMANETTER W
MEISTER P Distribution of lysozyme (muramidase) and
alpha-1-antichymotrypsin in normal and
neoplastic epithelial tissues: A survey
Acta histochem 74:173 (1984)
- 72 RAPPAPORT H Tumours of the haematopoietic system
Atlas of Tumour-Pathology (1966)
- 73 REMMELE W Akute myeloische Leukämie
Pathologie 1, pp. 405 ff, Springer Verlag
1984
- 74 REMMELE W Morbus HODGKIN (Lymphogranulomatose)
Pathologie 1, pp. 619 ff, Springer Verlag
1984
- 75 REMMELE W Haarzellenleukämie
Pathologie 1, pp. 643
Springer Verlag 1984
- 76 RISDALL R
SIBLEY R
McKENNA R
BRUNNING R
DEHNER L Malignant histiocytosis, a light-and
electronmicroscopic and histochemical study
Am J Surg Pathol 4:439 (1980)
- 77 SCOTT R
ROBB-SMITH A Histiocytic medullary reticulosis
Lancet 2:194 (1939)
- 78 SIEGAL G
DEHNER L
ROSAI J Histiocytosis X (LANGERHANS-cell granulo-
matosis) of the thymus: a clinopathologic
study of four childhood cases
Am J Surg Pathol 9:117 (1985)

- 79 STEIDLE CH Immunglobuline G,A,M und E bei Lympho-
FATEH-MOGHADAM A granulomatose
LAMERZ R Münchn med Wschr 118 (1976) Nr. 16
HUHN D
ERHART H
- 80 STEIN H The Expression of the HODGKIN's Disease
MASON D Associated Antigen Ki-1 in Reactive and Neo-
GERDES J plastic Lymphoid Tissue: Evidence that
O'CONNOR N REED-STERNBERG Cells and Histiocytic Malignan-
 cies are Derived from Activated Lymphoid Cells
 Blood 66, 4:848 (1985)
- 81 STEIN H HODGKIN's disease and so-called malignant
GERDES J histiocytosis: Neoplasms of a new cell type ?
LEMKE H Contrib Oncol 19:88 (1984)
BURRICHTER H
DIEHL V
- 82 STEIN H Identification of HODGKIN and STERNBERG-REED
GERDES J cells as a unique cell type derived from a newly-
SCHWAB U detected small-cell population
LEMKE H Int J Cancer 30:445 (1982)
MASON D
ZIEGLER A
SCHIENLE W
DIEHL V
- 83 STEIN R Malignant histiocytosis: Complete
MORAN E remission with combination chemotherapy
BYRNE G Cancer 38:1083 (1976)
- 84 STERNBERGER LA Immunohistochemistry
 2nd Ed. N.Y.: John Wiley and Sons (1979)
- 85 TAKAHASHI K Immunohistochemical and immunoelectron micro-
YAMAGUCHI H scopic localization of S-100 protein in the
ISHIZEKI J interdigitating reticulum cells of the human
NAKAJIMA T lymph node
NAKASATO Y Virchows Arch B Cell Pathol 37:125 (1981)
- 86 TSENG A The treatment of malignant histiocytosis
COLEMAN N Blood 64:48 (1984)
COX R
COLBY TH
TURNER R
HORNING S
ROSENBERG S
- 87 TUBBS R Malignant histiocytosis. Ultrastructural
SHEIBANI K and immunocytochemical characterization
SEBEK B Arch Pathol Lab Med 104:26 (1980)
SAVAGE R

- 88 TURNER R Histiocytic malignancies. Morphologic,
COLBY TH immunologic and enzymatic heterogeneity
WOOD G Am J Surg Pathol 8:485 (1984)
HORNING S
BECKSTEAD J
WARNKE R
- 89 VAITHIANATHAN TH Histiocytic medullary reticulosis
FISHKIN S Am J Clin Pathol 47:160 (1967)
GRUHN J
- 90 VAN DER VALK P Malignant lymphoma of true histiocytic
TE VELDE J origin: Histiocytic sarcoma
JANSEN J Virchows Arch (Pathol Anat) 391:249 (1981)
RIJTER D
SPAANDER P
CORNELISSE C
MEIJER C
- 91 VARDIMAN J Malignant histiocytosis with massive spleno-
BYRNE G megaly in asymptomatic patients
RAPPAPORT H Cancer 36:419 (1975)
- 92 VILPO J Cytological and functional characterization
KLEMI P of three cases of malignant histiocytosis
LASSILA O Cancer 46:1795 (1980)
FRÄKI J
SALMI T
- 93 WARNKE R Malignant histiocytosis
KIM H Cancer 35:215 (1975)
DORFMAN R
- 94 WATANABE S Malignant histiocytosis and LETTERER-SIWE-
NAKAJIMA T disease: Neoplasmas of T-zone Histiocytes
SHIMOSATO Y with S-100-protein
SATO Y Cancer 51:1412 (1983)
SHIMIZU K
- 95 WATANABE S Sarcomatous variant of malignant histio-
MIKATA A cytosis: A case report and review of the
TOYOMA K literature
KITAMURA K Acta Pathol Jpn 28:963 (1978)
MINATO K
- 96 WATANABE S T-zone histiocytes with S-100-protein
NAKAJIMA T Acta Pathol Jpn 33:15 (1983)
SHIMOSATO Y
SHIMAMURA K
SAKUMA H
- 97 WEISS S Malignant fibrous histiocytoma
ENZINGER F Cancer 41:2250 (1978)

- 98 WHITE D Histiocytic medullary reticulosis with
 BANNYAN G parallel increases in serum acid phos-
 GEORGE J phatase and disease activity
 SEARS D Cancer 37:1403 (1976)
- 99 WICK M Malignant histiocytosis as a terminal
 LI CH condition in chronic lymphatic leukemia
 LUDWIG J Mayo Clin Proc 55:108 (1980)
 LEVITT R
 PIERRE R
- 100 WOLFSON W Systemic giant-cell histiocytosis
 GOSSETT TH Cancer 38:2529 (1976)
 PAGANI J
- 101 ZUCKER J Malignant histiocytosis in childhood
 CAILLEAUX J Cancer 45:2821 (1980)
 VANEL D
 GERARD-MARCHANT R

Herzlich danken möchte ich für die
Überlassung des Themas Herrn Professor
Dr. D. Huhn und Herrn Professor Dr. P.
Meister, Herrn Professor Dr. K. H. Wurster,
Herrn Dr. H. Steiniger, Frau I. Flechsig
und Frau Schubert-Fritschle für die
hervorragende technische Unterstützung.

LEBENS LAUF

Name	Ursula Stocker
Geburtsdatum	04.04.1960
Geburtsort	München
Eltern	Vater: Dr. Hermann Stocker Medizinaldirektor in der Gesundheitsbehörde München Mutter: Marianne Stocker, geb. Heimbuchner
Wohnung	Praschlerstr. 40, 8000 München 80
Familienstand	ledig
Schulbildung	Grundschule: 1966 - 1970 Gymnasium: 1970 - 1979 St.-Anna-Gymnasium, München Kleines Latinum Abitur: 1979 Note 1,6
Studium	Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München vom Wintersemester 1979 / 1980 bis Wintersemester 1985 / 1986 Praktisches Jahr von April 1985 bis April 1986 Abschluß des Studiums mit III. Staatsexamen und Approbation im Juni 1986.

